

С.С. Симонов, к.м.н., Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Тактика ведения больных внебольничной пневмонией

Современная классификация пневмонии является довольно стабильной и не менялась уже несколько десятилетий. Прежде всего, выделяют внебольничную и нозокомиальную пневмонию. Основным отличительным признаком последней является инфицирование нозокомиальным штаммом патогена, обусловившим развитие пневмонии, в случае если заболевание развилось спустя 48 ч пребывания пациента в стационаре или до 48 ч после выписки из него. При этом высока вероятность того, что возбудители пневмонии происходят из госпитального (нозокомиального) окружения, что подразумевает особый их профиль и иную картину резистентности к антибактериальным препаратам.

В основе классификации внебольничной пневмонии лежит вероятность роли тех или иных возбудителей с учетом степени тяжести заболевания. Выбор места лечения пациента с внебольничной пневмонией зависит от степени тяжести болезни.

Больных внебольничной пневмонией легкой степени тяжести (пациентов I и II клинической групп) можно лечить дома, поскольку исследования подтверждают одинаковую эффективность их лечения как в домашних условиях, так и в стационаре. Тем не менее даже в странах с хорошо развитой страховой медициной 25-50% пациентов, госпитализированных с пневмонией, составляют больные первых двух групп (легкой степени тяжести), что прежде всего связано с госпитализацией по социальным показаниям (например, одинокие люди пожилого возраста) или плохой доступностью медицинской помощи (проживание в отдаленной труднодоступной местности). Госпитализация при легкой форме внебольничной пневмонии может быть обусловлена желанием пациента с учетом такой возможности его страхового полиса, однако в большинстве случаев этих больных следует лечить амбулаторно, что позволяет снизить риск неоправданных экономических затрат, а также явления госпитализма (развития осложнений, обусловленных пребыванием больного в стационаре, прежде всего инфицирования госпитальной флорой).

Пациентов с внебольничной пневмонией средней тяжести (III клинической группы) лечат в обычном терапевтическом стационаре или пульмонологическом отделении.

Больным внебольничной пневмонией с тяжелым течением (IV клинической группы) необходимо лечение в условиях реанимационного отделения или палаты интенсивной терапии терапевтического (пульмонологического) отделения.

Существует много дифференциальных алгоритмов, определяющих степень тяжести пневмонии, однако они не лишены недостатков. Так, при применении простых практических алгоритмов остается вероятность недостаточной диагностики и недооценки степени тяжести заболевания. Более сложные системы (например, шкала оценки тяжести состояния больных пневмонией – Pneumonia Patient Outcomes Research Team, PORT) требуют объемного обследования, включая несколько биохимических показателей, что не всегда доступно в условиях машины скорой помощи,

амбулатории семейной медицины и даже приемного отделения большинства лечебных учреждений Украины и других стран. Такие алгоритмы не вполне практичны, хотя их классификация более надежна.

Во многих случаях знания и опыт врача превосходят по точности диагностики все алгоритмы, поэтому окончательный выбор места лечения больного остается за ним.

Стоит выделить подгруппы пациентов с пневмонией, которые требуют нескольких модифицированных подходов к терапии, хотя общие принципы их лечения остаются неизменными. Речь идет об аспирационной (точнее макроаспирационной) пневмонии. Напомним, что основным звеном патогенеза любой пневмонии является микроаспирация орофарингеального содержимого в легкие с последующим развитием воспаления. Эпизоды макроаспирации у больных с нарушенным сознанием или глотательным рефлексом требуют коррекции терапии, поскольку в этих случаях значительно большее значение имеют анаэробные возбудители заболевания. Также отметим случаи пневмонии у больных с иммунодефицитом (на фоне СПИДа, химиотерапии, заболеваний системы крови), которые требуют отдельного подхода.

Безусловно, идеальным было бы назначить лечение при установленной этиологии пневмонии, зная возбудителя и его спектр чувствительности к антибиотикам. Однако в реальной жизни этого не происходит практически никогда, отсрочка начала антибактериальной терапии для ожидания результатов бактериологических исследований является грубой ошибкой. Во всех случаях лечение назначают с учетом мирового и национального опыта – эмпирически, принимая во внимание наиболее вероятный спектр возбудителей в зависимости от степени тяжести заболевания.

Ранее считалось, что в подавляющем большинстве случаев возбудителем пневмонии является *Streptococcus pneumoniae*, однако в настоящее время это мнение пересмотрено – признана роль и других возбудителей. Так, 2-е место по частоте среди типичных возбудителей пневмонии отдают *Haemophilus influenzae*. Также среди возбудителей пневмонии стоит выделить ряд энтеробактерий: *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* (все чаще отмечают случаи внебольничной пневмонии, вызванной метициллинустойчивым *Staphylococcus aureus*).

Отметим, что для выявления *S. pneumoniae* и *H. influenzae* необходима особая нацеленность микробиологов, а также безукоризненное соблюдение порядка сбора, транспортировки, обработки материала в бактериологической лаборатории, поскольку этих возбудителей относят к так называемым привередливым микроорганизмам, выделение которых сопряжено с большими техническими сложностями (использование специального оборудования, стандартизированных питательных сред, наличие опыта микробиолога и др.). В условиях рутинной бактериологической лаборатории выделить указанных возбудителей очень сложно.

Важной особенностью пневмонии является весома доля атипичных возбудителей, которых невозможно выделить в лабораториях практического здравоохранения. Даже при наличии всех условий для выявления атипичных возбудителей это не практикуется из-за длительности исследования (недели), в течение которого ценность этиологической верификации пневмонии обычно теряется, так как уже наступает исход заболевания. Характерной особенностью при внебольничной пневмонии, вызванной атипичными возбудителями, является неэффективность терапии β -лактамами антибиотиками. Среди атипичных возбудителей внебольничной пневмонии наиболее часто отмечают *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Ранее считалось, что *M. pneumoniae* поражает преимущественно лиц молодого возраста в организованных коллективах (студенческие общежития, военные части), а инфекции, вызванной *C. pneumoniae*, более подвержены лица старшего возраста, но в современной пульмонологии случаи инфицирования указанными возбудителями имеют место у пациентов разного возраста. Значительно реже среди атипичных возбудителей отмечают *Legionella pneumophila*, однако из-за тяжести течения и высокой летальности, планируя терапию, необходимо помнить об этом возбудителе.

Частота внебольничной пневмонии, вызванной такими атипичными возбудителями, как *C. psittaci* (возбудитель орнитоза), *Coxiella burnetii* (возбудитель Ку-лихорадки), значительно ниже, но о них также не следует забывать.

Отметим значение в этиологии внебольничной пневмонии вирусной инфекции без вовлечения бактерий. По мнению экспертов, в межэпидемический сезон такие пневмонии могут

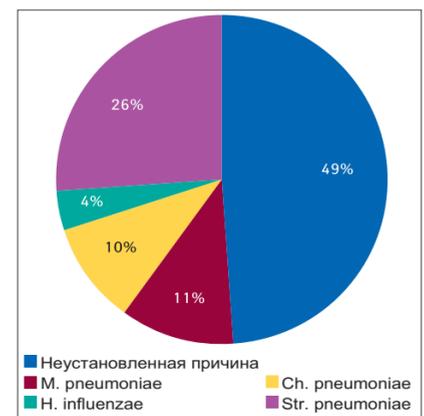


С.С. Симонов

составлять около 10%. Однако на основании клинических симптомов, эпидемической ситуации и других факторов на практике невозможно однозначно утверждать о наличии чисто вирусной пневмонии, при которой антибиотикотерапия не показана. Поэтому с учетом весьма низкой вероятности развития пневмонии без участия бактерий диагноз данного заболевания является облигатным показанием для назначения антибиотиков.

До 50% случаев внебольничной пневмонии всех степеней тяжести остаются этиологически не расшифрованными, несмотря на применение всех современных методов диагностики. Причины этого многообразны: отсутствие материала для бактериологического исследования (например, мокроты), ранее проводимая антибактериальная терапия, отсутствие техники выделения тех или иных возбудителей. Высказывается мнение, что большинство этиологически не расшифрованных пневмоний вызваны *S. pneumoniae*, но убедительных доказательств этому нет.

Таким образом, этиологическая картина пневмонии с учетом основных возбудителей сегодня выглядит примерно так (рис.), это следует учитывать при выборе антибактериального препарата.



Также необходимо принять во внимание, что в 10-15% случаев распознанной пневмонии существуют признаки участия в инфекционном процессе по меньшей мере двух возбудителей. Их комбинации могут быть различными, но чаще всего это типичная и атипичная микрофлора – *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, *H. influenzae* и *C. pneumoniae*.

Все попытки надежно дифференцировать этиологию пневмонии на основе клинических, рентгенологических, лабораторных особенностей и биохимических показателей потерпели

неудачу. Ни одно национальное руководство не дает возможности врачу по клиническим признакам у постели больного определить этиологию пневмонии. Поэтому лечат таких больных эмпирически.

В последние годы в некоторых странах появилась возможность определять антигены *L. pneumophila* и *S. pneumoniae* в моче больного, но широкого клинического применения эти методы не нашли, поскольку при выявлении антигенов *S. pneumoniae* нельзя исключить микст-инфекцию. Поэтому при внебольничной пневмонии средней тяжести целесообразно в схему антибактериальной терапии включать антибиотики, активные в отношении атипичной флоры.

Согласно национальному согласительному документу больные внебольничной пневмонией I и II клинических групп могут проходить лечение в домашних условиях. Напомним, что признаками, позволяющими отнести больного к III группе, и, следовательно, показаниями к госпитализации являются мультилобарное вовлечение ткани легкого в воспалительный процесс, подозрение на деструкцию, клинически значимый плеврит, неустойчивая гемодинамика, лейкоцитоз или лейкопения, нарушение функции других органов (накопление продуктов азотистого обмена, повышение уровня трансаминаз в крови и др.), угроза декомпенсации сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, сердечной недостаточности, хронической obstructивной болезни легких и др.). При отсутствии вышеперечисленных факторов тяжесть течения внебольничной пневмонии классифицируют как легкую, выделяя две клинические группы больных. К первой (I) относят пациентов с отсутствием клинически значимых сопутствующих заболеваний и недавнего (в течение 30-90 дней) применения антибиотиков. Больных, принимавших в течение последних 30 дней >2 суточных доз антибиотика, относят ко II группе. К пациентам, принимавшим антибактериальные препараты в течение последних 60-90 дней, применяют индивидуальный подход. Ко II группе относят и лиц с легкой степенью тяжести заболевания и наличием сопутствующей патологии. Они также могут проходить лечение амбулаторно, но подходы к терапии пациентов этих двух групп разные.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Украины от 19.03.2007 г. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» больным внебольничной пневмонией I группы показано лечение амоксициллином или препаратом группы макролидов, II группы – защищенным аминопенициллином (амоксициллин/клавулановая кислота) или цефалоспорином II поколения.

В лечении больных внебольничной пневмонией I группы большую популярность заслуженно завоевал препарат группы макролидов – 15-членный макролидный антибиотик азитромицин (Сумамед®, TEVA, Израиль) – оригинальный препарат, присутствующий на фармацевтическом рынке более 25 лет.

На фоне таких общих преимуществ макролидов, как низкий уровень резистентности к ним *S. pneumoniae*, универсальная эффективность в отношении атипичной микрофлоры (клинически значимые случаи резистентности в странах Европы и Северной Америки не описаны), мировая популярность препарата обусловлена и рядом особенностей. Притом что *H. influenzae* является «слабым местом» макролидных антибиотиков, Сумамед® среди представителей класса обладает наиболее выраженной активностью против этого возбудителя (на 2-м месте по активности среди макролидов – кларитромицин).

Фармакокинетика препарата также отличается многими позитивными моментами. Как и все макролиды, азитромицин очень быстро покидает сосудистое русло и накапливается в тканях, особенно внутри клеток. Его концентрация в некоторых клетках превосходит концентрацию в крови в сотни, а иногда тысячи раз. Максимальная концентрация азитромицина создается внутри фибробластов, нейтрофилов и макрофагов. За счет своих биохимических свойств азитромицин накапливается в наибольших концентрациях в лизосомах внутри этих клеток. Когда макрофаг фагоцитирует патогенную бактерию путем слияния фагосомы и лизосомы с образованием фаголизосомы, в этом образовании концентрация азитромицина достигает очень высокого уровня. Таким образом, Сумамед® не только проявляет себя как бактериостатик, но по отношению к некоторым возбудителям демонстрирует и бактерицидные свойства. Кроме того, в результате деградации при фагоцитозе создаются высокие внеклеточные концентрации действующего вещества, что объясняет его достаточную активность в отношении типичных возбудителей.

Клинико-экспериментальные работы показали многократное превышение концентрации азитромицина в очаге воспаления по сравнению с интактными тканями.

Отметим, что Сумамед®, как и все макролиды, относится к самому безопасному классу антибиотиков. В последние годы в ряде стран наметилась тенденция переводить азитромицин в категорию B – наиболее безопасных антибиотиков, разрешенных к применению в период беременности и кормления грудью (тем не менее в период лечения кормление грудью рекомендуют прервать).

Еще одной особенностью макролидных антибиотиков, наиболее присущей препарату Сумамед®, являются неантибактериальные эффекты – иммуномодулирующий эффект, а также секретолитические и противовоспалительные свойства, сопоставимые с эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов.

На фоне многолетнего применения в медицинской практике азитромицина периодически возникают теоретические опасения по поводу роста резистентности к нему патогенной микрофлоры. Это связывают с длительным периодом полувыведения антибиотика из организма за счет его высокой концентрации в тканях, медленного попадания в кровь с последующим выведением через печень, а также повторного всасывания в кровь

после выделения с желчью (10% азитромицина выделяется почками, что исключает необходимость коррекции среднетерапевтической дозы препарата при почечной недостаточности). Такой длительный путь полувыведения надолго создает субингибирующие концентрации данного антибиотика, что теоретически могло бы ускорить развитие резистентности. Однако российскими учеными, которые на протяжении уже 14 лет осуществляют мониторинг уровня резистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae* к целому ряду антибиотиков (в рамках проекта ПЕГАС), в том числе азитромицину, выявлено отсутствие изменения уровня резистентности к нему в течение всех лет мониторингования. При этом азитромицин, и прежде всего Сумамед®, остается наиболее часто назначаемым антибиотиком для лечения инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. Таким образом, теоретические опасения о росте антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* не подтверждены.

Для проведения антибактериальной терапии внебольничной пневмонии, особенно в амбулаторных условиях, важны несколько аспектов. Так, необходимым условием лечения является способность антибиотика максимально перекрывать наиболее вероятный спектр возбудителей заболевания. Сумамед® соответствует этому требованию.

Для хорошего комплайенса очень важно удобство применения антибиотика. К сожалению, практикующие врачи реже, чем следовало бы, придают этому значение. Исследования показали, что необходимость приема препарата 3-4 раза в день практически всегда сопровождается плохой приверженностью пациентов к лечению. Кратность применения препарата Сумамед® 1 раз в сутки в этом плане наиболее оптимальна.

Важен и краткий курс приема этого антибиотика. Для больных внебольничной пневмонией I группы он составляет 3 дня, и чаще пациент успешно проходит его. При рекомендованном 7-10-дневном курсе антибиотикотерапии, как правило, на 6-7-е сутки нормализуется температура тела и самочувствие, в связи с чем многие пациенты прекращают лечение до окончания курса, что ведет к сохранению в организме жизнеспособных возбудителей (отсутствию их эрадикации) с последующими рецидивами и ростом антибиотикорезистентности. Трехдневного курса приема препарата Сумамед® для этого достаточно, поскольку последующие 7 дней концентрация антибиотика в очаге воспаления остается клинически значимой.

Больным внебольничной пневмонией I группы Сумамед® следует принимать перорально в перерыве между едой, поскольку прием пищи или антацидных средств снижает его биодоступность. В то же время, в отличие от других макролидов (например, эритромицина), Сумамед® в меньшей степени взаимодействует с другими лекарственными препаратами, поэтому этот аспект не является клинически значимым.

Применение данного препарата больными I группы является оптимальным, так как у них среди возбудителей пневмонии значимая роль

принадлежит атипичной микрофлоре, на которую антибиотик действует безукоризненно, при том что его активность против *S. pneumoniae* и *H. influenzae* остается достаточной для эрадикации возбудителей.

В лечении лиц с внебольничной пневмонией III группы, госпитализированных в обычный стационар, препарату также отведено важное место. Так, национальными и международными регламентирующими документами рекомендуется применение в этой группе больных комбинированной терапии с внутривенным (внутримышечным) введением β-лактамажного антибиотика (защищенного аминопенициллина, цефалоспорины III поколения) наряду с пероральным приемом макролида.

Напомним, что β-лактамазы – это ферменты, которые выделяют микроорганизмы в окружающую среду для защиты от антибиотиков. В природе бактерии находятся в жестких конкурентных отношениях. В ходе эволюции часть из них приобрела возможность выделять в окружающую среду антибиотики, то есть вещества, ядовитые для других микроорганизмов, другие начали защищаться от этих веществ тем или иным способом. Примером может быть природная резистентность к антибиотикам группы аминогликозидов у *S. pneumoniae*. В других случаях бактерии выделяют ферменты, разрушающие те или иные антибиотики (β-лактамы антибиотика, макролиды, аминогликозиды и т.д.). Изучено около 500 видов таких ферментов. В частности, ферменты, которые разрушают β-лактамы антибиотика (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы), получили название β-лактамазы. Следует напомнить, что *S. pneumoniae* ни при каких обстоятельствах не вырабатывают β-лактамазы. Поэтому защищенные антибиотики стоит назначать лишь при высокой вероятности того, что в этиологии внебольничной пневмонии участвуют возбудители, синтезирующие β-лактамазы. Считается, что до 10-15% *H. influenzae* в состоянии вырабатывать β-лактамазы. А такой возбудитель инфекционных обострений хронического бронхита, как *Moraxella catarrhalis*, синтезирует β-лактамазы почти в 100% случаев. Азитромицин не относится к β-лактамам антибиотикам, поэтому наличие либо отсутствие β-лактамаз никак не влияет на его эффективность.

Больным в особо тяжелом состоянии в первые дни макролид также назначают внутривенно, а пациентам IV группы показано только его внутривенное введение. В этом случае преимущество препарата Сумамед® очевидно, поскольку его раздражающее действие на стенки сосудов, вызывающее тромбофлебит, наблюдается значительно реже, чем при применении других представителей класса макролидов. В этой группе больных курс лечения препаратом пролонгирован до 7 дней. Поскольку лечение при внебольничной пневмонии назначается эмпирически и установлено, что в 15-20% случаев заболевание вызвано микст-инфекцией, указанная комбинация препаратов позволяет воздействовать как на типичную, так и на атипичную микрофлору.