

Внебольничные инфекции дыхательных путей

Глава 15. Внебольничная пневмония

А.И. Синопальников

Продолжение. Начало в №№ 1-24/2008, №1-14/2009

При принятии решения о госпитализации пациента следует сразу очертить круг исследований, позволяющих установить диагноз ВП и решить вопрос о тяжести течения и месте лечения пациента (палатное отделение или ОРИТ). К ним относятся:

- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови — мочевины, креатинин, электролиты, печеночные ферменты;
- микробиологическая диагностика:
 - микроскопия мазка, окрашенного по Граму;
 - культуральное исследование мокроты для выделения возбудителя и оценки его чувствительности к антибиотикам;
 - исследование гемокультуры, обязательное при тяжелом течении заболевания (оптимально проводить забор двух проб венозной крови из разных вен).

При тяжелой ВП также целесообразно исследовать газы артериальной крови (PaO_2 , PaCO_2) для уточнения потребности в проведении ИВЛ. При плевральном выпоте производят плевральную пункцию и выполняют цитологическое, биохимическое и микробиологическое исследования плевральной жидкости.

При ВП крайне важно проведение быстрой оценки тяжести состояния пациента с целью выявления признаков тяжелой течения ВП, требующего неотложной терапии, которую следует проводить в ОРИТ (табл. 49).

У госпитализированных пациентов подразумевается более тяжелое течение ВП, поэтому целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков. Через 3-4 дня лечения при нормализации температуры тела, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания возможен переход с парентеральной на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса терапии.

При нетяжелой ВП рекомендуется парентеральное применение бензилпенициллина, ампициллина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов (амоксциллин/клавуланат) или цефалоспоринов II-III поколений (табл. 50). По данным ряда исследований, наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пребывания пациентов в стационаре, что делает оправданным применение комбинированной терапии: β -лактама + макролид [26]. Альтернативой им могут являться «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

При тяжелой ВП назначение антибиотиков должно быть неотложным — отсрочка в их назначении на 4 ч и более существенно ухудшает прогноз заболевания (возрастание летальности, удлинение сроков пребывания в стационаре) [27].

Препаратами выбора в данной клинической ситуации являются внутривенные цефалоспорины III поколения или

ингибиторозащищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат) в комбинации с макролидами для внутривенного введения (эритромицин, кларитромицин, спирамицин, азитромицин). Указанные комбинации перекрывают практически весь спектр потенциальных возбудителей (как типичных, так и «атипичных») тяжелой ВП.

Из препаратов группы фторхинолонов предпочтение следует отдавать «респираторным» фторхинолонам (левофлоксацин, моксифлоксацин), которые вводятся внутривенно. Они обладают повышенной антипневмококковой активностью и «перекрывают» практически весь спектр возможных возбудителей.

Имеются данные контролируемых клинических исследований о сравнимой со стандартным режимом терапии (комбинация β -лактама антибиотика и макролида) эффективности монотерапии «респираторными» фторхинолонами при тяжелой ВП. Однако подобные исследования немногочисленны, поэтому более надежной является их комбинация с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) [12, 13].

Первоначальная оценка эффективности антибактериальной терапии больного ВП в стационаре должна проводиться через 48 ч после начала лечения (в случаях тяжелого течения заболевания — спустя 24 ч). При этом основными критериями эффективности лечения в эти сроки являются снижение температуры тела, интоксикации и дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация или прогрессируют симптомы заболевания, то лечение следует признать неэффективным и пересмотреть тактику антибактериальной терапии.

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 3-4 дней. При таком подходе длительность лечения обычно составляет 7-10 дней.

При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендуется 10-дневный курс антибактериальной терапии. В эти же сроки обычно наблюдается исчезновение лейкоцитоза.

При наличии клинических и/или эпидемиологических данных о микоплазменной или хламидийной этиологии ВП продолжительность антибактериальной терапии должна составлять 14 дней, хотя имеются клинические данные об эффективности и более коротких курсов лечения.

Более длительная терапия показана при ВП стафилококковой этиологии или ВП, вызванной грамотрицательными энтеробактериями, — от 14 до 21 дня. При указании на легионеллезную пневмонию длительность антибактериальной терапии составляет от 14 до 21 дня, однако есть доказательства высокой эффективности более коротких курсов «респираторных» фторхинолонов.

Затяжная пневмония

У большинства больных ВП к исходу 3-5 дней после начала потенциально

эффективной антибактериальной терапии нормализуется температура тела и регрессируют другие клинические проявления заболевания. При этом рентгенологическое выздоровление, как правило, отстает от клинического. В тех же случаях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о затяжной, или неразрешающейся (медленно разрешающейся), ВП [28].

В подобной клинической ситуации следует прежде всего установить возможные факторы риска затяжного течения заболевания: возраст старше 65 лет; алкоголизм; наличие сопутствующих инвалидизирующих заболеваний внутренних органов (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.); тяжелое течение ВП; мультилобарная инфильтрация; высоковирулентные возбудители заболевания (*L. pneumophila*, *S. aureus*, грамотрицательные энтеробактерии); курение; клиническая неэффективность стартовой терапии (сохраняющиеся лейкоцитоз и лихорадка); вторичная бактериемия.

В ряду возможных причин медленного разрешения ВП может быть вторичная резистентность возбудителей к антибиотикам. Так, например, факторами риска антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* являются возраст >65 лет, терапия β -лактамами в течение предшествующих 3 мес, алкоголизм, иммунодефицитные заболевания/состояния (включая прием системных глюкокортикоидов), множественные сопутствующие заболевания внутренних органов.

Особое внимание должно быть уделено правильности выбора эмпирической антибактериальной терапии, режима дозирования, а также соблюдению пациентом врачебных рекомендаций. Необходимо быть уверенным в том, что при назначенном режиме терапии создается необходимая концентрация в очаге инфекции, а значит, должны быть исключены «секвестрированные» фокусы инфекции (например, эмпиема плевры, абсцесс легкого, внеторакальные «отсевы»).

Профилактика

Как уже говорилось выше, в основе патогенеза большинства случаев бактериальной пневмонии у иммунокомпетентных пациентов лежит колонизация (порой весьма непродолжительная) ротоглотки пневмотропными микроорганизмами с последующей их аспирацией в дистальные отделы бронхиального дерева. При отсутствии эффективной местной противоинойфекционной защиты начинается быстрое размножение бактерий в респираторных отделах легких. Исходя из представленной концепции патогенеза, вероятность развития пневмонии будет наибольшей при тех или иных нарушениях локальной или системной противоинойфекционной защиты, факторах риска аспирации, дефектах мукоцилиарного клиренса. Справедливость данного предположения оказалась



Доктор медицинских наук, профессор А.И. Синопальников

подтвержденной результатами изучения факторов риска развития ВП.

Так, пожилой и старческий возраст, сопутствующие хронические бронхолегочные заболевания, табакокурение, застойная сердечная недостаточность, нарушения глотания, хронический алкоголизм, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения и другие обстоятельства рассматриваются как независимые факторы риска развития пневмонии [29].

В ряде исследований в качестве единственных или ведущих факторов риска развития ВП рассматриваются табакокурение и сопутствующая ХОБЛ. Поскольку курение является ведущим фактором риска развития ХОБЛ, то очевидна необходимость более широкого распространения программ по борьбе с курением как наиболее эффективного пути уменьшения риска развития ВП [30].

К числу других неспецифических профилактических подходов следует отнести оптимизацию лечения сопутствующих хронических сердечно-сосудистых и/или бронхолегочных заболеваний, профилактику аспирации.

Пневмония рассматривается как весьма частое и нередко тяжелое осложнение гриппа. В связи с этим профилактика гриппа приобретает особое значение у лиц с известными факторами риска развития пневмонии — пожилой/старческий возраст (>60 лет), пребывание в учреждениях длительного ухода, сопутствующие хронические сердечно-сосудистые, бронхолегочные, почечные заболевания, неконтролируемый сахарный диабет, гемоглобинупатии и др.

Профилактика гриппа без применения вакцины заключается в назначении одного из противовирусных препаратов (M_2 -ингибиторов) — амантадина или римантадина, активных только против вируса гриппа А, или занамивира или осельтамивира (ингибиторов нейраминидазы), активных против вирусов гриппа А и В [31, 32].

Однако поскольку противовирусные препараты необходимо применять с профилактической целью в течение нескольких недель, стоимость лечения, риск нежелательных явлений и вероятность развития устойчивости делают это направление профилактики гриппа менее привлекательным, нежели вакцинация. Профилактика гриппа с помощью противовирусных препаратов может быть рекомендована только в определенных ситуациях (например, вспышка гриппа в замкнутом коллективе).

В настоящее время вакцинация осуществляется при применении главным образом гриппозных вакцин, приготовленных из «инактивированных» вирусов [33]. У здоровых лиц молодого и среднего возраста применение инактивированной вакцины сопровождается существенным снижением частоты развития гриппа А на 70-80%. В отношении лиц пожилого и старческого возраста было проведено только одно контролируемое исследование, продемонстрировавшее

Продолжение на стр. 40.

Внебольничные инфекции дыхательных путей

Продолжение. Начало на стр. 39.

профилактическую эффективность в отношении гриппа А на уровне 50%. Многие когортные исследования и испытания «случай—контроль» подтвердили ранее установленную профилактическую ценность вакцин, свидетельствуя одновременно, что этот способ профилактики позволяет также уменьшить число случаев тяжелого и осложненного течения заболевания, требующих госпитализации.

Оптимальное время для проведения вакцинации — октябрь — первая половина ноября, так как активность гриппа в Северном полушарии обычно наблюдается с декабря по март. Вакцинации до октября следует избегать, так как уровень противовирусных антител может начать снижаться уже через несколько месяцев после введения гриппозной вакцины. Если локальные эпидемиологические службы определяют более ранние вспышки гриппа, то вакцинацию можно проводить раньше обычных сроков.

Целесообразность применения пневмококковой вакцины объясняется прежде всего тем, что и сегодня *S. pneumoniae* остается ведущим возбудителем ВП у взрослых и, несмотря на доступную эффективную антибактериальную терапию, обуславливает высокую заболеваемость и летальность. С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе и пневмококковой ВП с вторичной бактериемией, применяют 23-валентную неконъюгированную вакцину, содержащую очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae* [34].

Поскольку пациентам, нуждающимся во введении пневмококковой вакцины, нередко требуется применение и гриппозной вакцины, то следует помнить, что обе вакцины могут вводиться одновременно (в разные руки) без увеличения частоты нежелательных реакций или снижения иммунного ответа.

Литература

1. Синопальников А.И. Определение, классификация и эпидемиология внебольничной пневмонии. В кн.: Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И. М.: Атмосфера; 2005. С. 7-14.
2. Mason C.M., Weinacker A.B., Shellito J.F. Host defense networks in the lung: an overview. In: Respiratory

infections. Eds: Niederman M.S., Sarosi G.A., Glasroth J. 2nd ed. 2001. p. 3-12. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

3. Avian influenza. Postgraduate course ERS [Munich, 2006]. *Breathe* 2006; 3: 175-81.
4. Синопальников А.И., Воробьев А.В. Тяжелый острый респираторный синдром: новые фрагменты головоломки. *Клин. микроб. антимикроб. химиотер.* 2004; 6 (2): 108-23.
5. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
6. Wunderink R.G., Mutlu G.M. Pneumonia. In: Encyclopedia of respiratory medicine. Eds: Laurent G.J., Shapiro S.D. Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, UK. 2006. Vol. 3. p. 402-07.
7. Mandell L., Bartlett J., Dowell S. et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1405-33.
8. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults — 2004 update. Available at: www.brit-thoracic.org.uk.
9. Craven D.E., Palladio R., McQuillen D.P. Health care-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis North Am* 2004; 18: 939-62.
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микроб. антимикроб. химиотер.* 2006; 8 (1): 54-86.
11. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2006, with chart book on trends in the health of Americans. Available at: www.cdc.gov/nchs/data/atus/atus06.pdf.
12. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138-80.
13. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44: S27-S72.
14. Чучалин А.Г. Пульмонология. Белая книга. М.; 2003.
15. Зубков М.Н., Стецюк О.У., Козлов Р.С., Страчунский Л.С. Этиология и микробиологическая диагностика внебольничных пневмоний. В кн.: Пневмония. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Чернеховской Н.Е. М.: Экономика и информатика; 2002. с. 9-48.
16. Lieberman D., Schlaeffer F., Boldurl. et al. Multiple pathogenesis in adults patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996; 51: 179-84.
17. Marrie T.J. Epidemiology, pathogenesis, and microbiology of community-acquired pneumonia in adults. Available at: www.uptodate.com.
18. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I и ПеГАС-II. *Клин. микроб. антимикроб. химиотер.* 2006; 8 (1): 33-47.
19. Гогин Е.Е. Острые пневмонии. В кн.: Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей. В 3 т. Под ред. Комарова Ф.И. М.: Медицина; 1991. Т. 2. С. 30-59.
20. Metlay J.P., Fine M.J. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003; 138: 109-18.

21. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Пневмония в домах престарелых: современный взгляд на проблему. *Клин. микроб. антимикроб. химиотер.* 2007; 9(1): 4-19.
22. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F. et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 383-421.
23. Fang G.D., Fine M., Orloff J. et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine [Baltimore]*. 1990; 69: 307-16.
24. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
25. Lint W.S., van der Eerden M.M., Laing R. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
26. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M. et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-95.
27. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 637-44.

28. Синопальников А.И. Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония. В кн.: Пневмония. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Чернеховской Н.Е. М.: Экономика и информатика; 2002. С. 364-86.
29. Koivu L., Sten M., Makela P.H. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994; 96: 313-20.
30. Hedlund J., Kalin M., Ortquist A. Recurrence of pneumonia in middle-aged and elderly after hospital-treated pneumonia: aetiology and predisposing conditions. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 387-92.
31. Jefferson T.O., Demicheli V., Deeks J.J. et al. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD 001169.
32. Jefferson T.O., Demicheli V., Deeks J.J. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD 001265.
33. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2001; 50 (Apr 20) No RR4.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Mortal Morbid Wkly Rep* 1997; 46 (R-8): 1-24.

Продолжение следует.

Таблица 49. Критерии ВП тяжелого течения

Рекомендации Российского респираторного общества [10]		Рекомендации Американского общества инфекционных болезней / Американского торакального общества [13]	
Клинические критерии ¹	Лабораторные критерии ¹	Большие критерии ²	Малые критерии ²
Острая дыхательная недостаточность: частота дыхания (ЧД) ≥ 30 в минуту. Гипотензия: систолическое АД < 90 мм рт. ст.; диастолическое АД < 60 мм рт. ст. Двух- или многодолевое поражение. Нарушение сознания. Внеочередной очаг инфекции (менингит, перикардит и др.)	Лейкопения ($< 4 \times 10^9 / л$). Гипоксемия. $СаО_2 < 90\%$. $РО_2 < 60$ мм рт. ст. Гемоглобин < 100 г/л. Гематокрит $< 30\%$. Острая почечная недостаточность (анурия, креатинин крови $> 176,7$ мкмоль/л, азот мочевины ≥ 20 мг/дл)	Необходимость проведения механической вентиляции легких. Септический шок, потребность введения вазопрессоров	ЧД ≥ 30 в минуту. $РаО_2 / FiO_2^* \leq 250$. Мультилобарная инфильтрация. Расстройство сознания/ дезориентация. Уремия (азот мочевины ≥ 20 мг/дл). Лейкопения ($< 4 \times 10^9 / л$). Тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9 / л$). Гипотермия ($< 36^\circ C$). Гипотензия, требующая заместительного введения жидкости

Примечания:

* FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (за 1 принимается 100% содержания O_2).

¹ При наличии хотя бы одного критерия ВП расценивается как тяжелая.

² При наличии одного большого или, по крайней мере, 3 малых критериев ВП расценивается как тяжелая.

Таблица 50. Антибактериальная терапия ВП у госпитализированных пациентов [10]

Группа	Возбудитель (наиболее часто)	Рекомендованные режимы терапии	Комментарии	
Пневмония нетяжелого течения	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	Препараты выбора: бензилпенициллин в/в, в/м \pm макролид внутрь ¹ ; ампициллин в/в, в/м \pm макролид внутрь ¹ ; амоксциллин/клавуланат в/в \pm макролид внутрь ¹ ; цефуроксим в/в, в/м \pm макролид внутрь ¹ ; цефотаксим в/в, в/м \pm макролид внутрь ¹ ; цефтриаксон в/в, в/м \pm макролид внутрь ¹	Альтернативные препараты: «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в; азитромицин в/в ³	Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение препаратов внутрь
Пневмония тяжелого течения ²	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	Препараты выбора: амоксциллин/клавуланат в/в + макролид в/в; цефотаксим в/в + макролид в/в; цефтриаксон в/в + макролид в/в	Альтернативные препараты: «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефалоспорины III поколения в/в	

Примечания:

¹ Следует отдавать предпочтение макролидным антибиотикам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (кларитромицину, азитромицину, спирамицину).

² При наличии факторов риска *P. aeruginosa*-инфекции (бронхоэктазия, прием системных глюкокортикоидов, терапия антибиотиками широкого спектра действия свыше 7 дней в течение последнего месяца, истощение) препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), ципрофлоксацин. Все вышеуказанные препараты можно применять в монотерапии или комбинации с аминогликозидами II-III поколения. При подозрении на аспирацию — амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем).

³ При отсутствии факторов риска антибиотикорезистентных *S. pneumoniae* (возраст > 65 лет, терапия β -лактамами в течение последних 3 мес, хронический алкоголизм, иммунодефицитные заболевания/состояния, включая терапию системными глюкокортикоидами), грамотрицательных энтеробактерий (обитатели домов престарелых, сопутствующие сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания, проводимая антибактериальная терапия) или синегнойной инфекции.

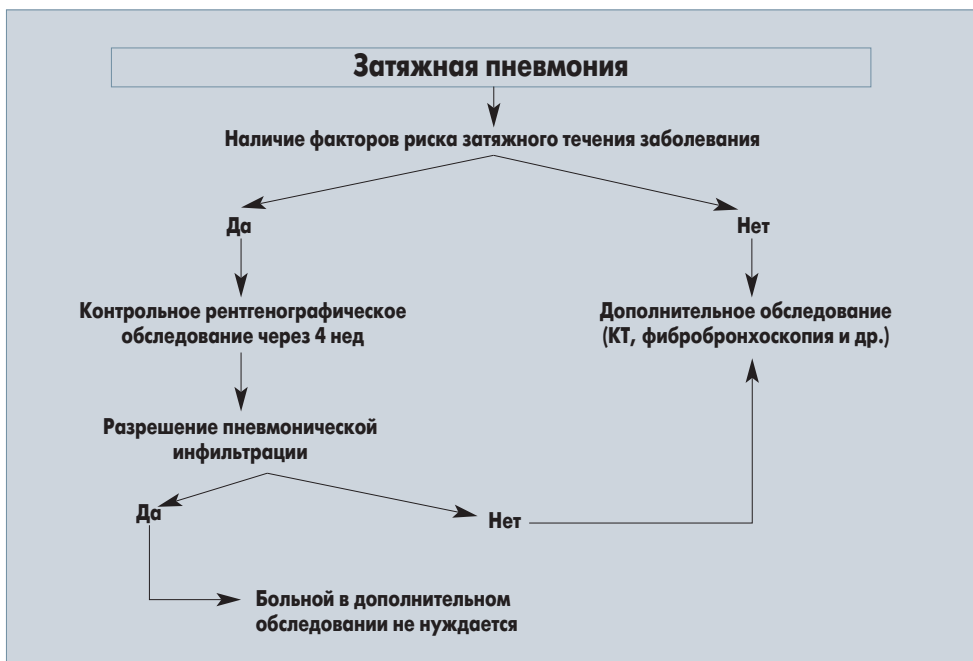


Рис. 17. Алгоритм обследования больного с синдромом затяжной ВП [10]