

Российское респираторное общество (РРО)  
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ,  
ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ  
ПНЕВМОНИИ У ВЗРОСЛЫХ**

2014 г.

## Коллектив авторов

Чучалин Александр Григорьевич	Директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, Председатель Правления РРО, Главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава РФ, академик РАМН, профессор, д.м.н.
Синопальников Александр Игоревич	Заведующий кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Министерства здравоохранения РФ, Вице-президент МАКМАХ, профессор, д.м.н.
Козлов Роман Сергеевич	Директор научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, Президент МАКМАХ, профессор, д.м.н.
Авдеев Сергей Николаевич	Заместитель директора по научной работе, заведующий клиническим отделом ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, профессор, д.м.н.
Тюрин Игорь Евгеньевич	Заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской физики ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Министерства здравоохранения РФ, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава РФ, профессор, д.м.н.
Руднов Владимир Александрович	Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии, руководитель службы анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО "Свердловский областной онкологический диспансер", Вице-президент МАКМАХ, профессор, д.м.н.
Рачина Светлана Александровна	Старший научный сотрудник научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии, доцент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, д.м.н.
Фесенко Оксана Вадимовна	Профессор кафедры пульмонологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Министерства здравоохранения РФ, д.м.н.

**Оглавление:**

1	Список сокращений	4
2	Синописис	6
3	Введение	12
4	Методология	13
5	Эпидемиология	16
6	Определение	17
7	Этиология	21
8	Резистентность возбудителей к АМП	25
9	Особенности патогенеза	29
10	Диагностика	29
11	Дифференциальная диагностика	39
12	Общие рекомендации по ведению пациентов	40
13	Антимикробная терапия	45
14	Неантимикробная терапия	58
15	Респираторная поддержка	66
16	Пациенты с ТВП, не отвечающие на лечение	69
17	Профилактика	70
18	Список литературы	72
Приложение 1. Шкалы и алгоритмы оценки прогноза при ВП, определения критериев госпитализации в ОРИТ и выявления органной дисфункции		73
Приложение 2. Правила получения клинического материала для микробиологического исследования при тяжелой ВП		79
Приложение 3. Режимы дозирования АМП для лечения тяжелой ВП у взрослых		82

## 1. Список сокращений

АБТ	антибактериальная терапия
АМП	антимикробный препарат
АПС	активированный протеин С
БАЛ	бронхо-альвеолярный лаваж
БЛРС	бета-лактамазы расширенного спектра
ВП	внебольничная пневмония
ГКС	глюкокортикостероиды
ГКСФ	гранулоцит-колониестимулирующий фактор
ГМКСФ	гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ДН	дыхательная недостаточность
ИГ	иммуноглобулин
ИЛ	интерлейкин
ИТФ	ингибитор тканевого фактора
КТ	компьютерная томография
ЛС	лекарственное средство
МПК	минимальная подавляющая концентрация
НА	норадреналин
НВЛ	неинвазивная вентиляция легких
НЛР	нежелательная лекарственная реакция
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПОН	полиорганная недостаточность
ПРП	пенициллинорезистентный <i>S.pneumoniae</i>
ПЧП	пенициллиночувствительный <i>S.pneumoniae</i>
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РКИ	рандомизированное клиническое исследование
РС вирус	риносинцитиальный вирус
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение
СВР	системная воспалительная реакция
СД	сахарный диабет
ССВО	синдром системного воспалительного ответа
СШ	септический шок
ТВП	тяжелая внебольничная пневмония
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФНО	фактор некроза опухоли
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация

<i>B.cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>B.pertussis</i>	<i>Bordetella pertussis</i>
<i>C.pneumoniae</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>C.burnetii</i>	<i>Coxiella burnetii</i>
<i>C.psittaci</i>	<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Candida</i> spp	род <i>Candida</i>
CLSI	Институт клинических и лабораторных стандартов США
<i>E.coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>	семейство <i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Enterococcus</i> spp.	род <i>Enterococcus</i>
<i>H.influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>K.pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>L.pneumophila</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Legionella</i> spp.	род <i>Legionella</i>
<i>M.pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>M.catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
MRSA	метициллинорезистентный <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	метициллиночувствительный <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Neisseria</i> spp	род <i>Neisseria</i>
<i>P.aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PEEP	положительное давление на выдохе
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S.pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus</i> spp.	род <i>Staphylococcus</i>

## 2. Синописис

Тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) – особая форма заболевания, характеризующаяся высокой летальностью и затратами на медицинскую помощь. Учитывая высокую частоту диагностических ошибок при ТВП в РФ и распространенную практику нерационального применения лекарственных средств (ЛС), разработан перечень рекомендаций для практических врачей, следование которым будет способствовать улучшению исходов лечения ТВП у лиц в возрасте 18 лет и старше. Настоящий документ может являться основой для создания региональных клинических рекомендаций/протоколов ведения и стандартов медицинской помощи взрослым пациентам с ТВП в различных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) РФ.

### Диагностика

Диагностические исследования при ТВП направлены на подтверждение диагноза пневмонии, установление этиологии, оценку прогноза, выявление обострения или декомпенсации сопутствующих заболеваний, определение показаний для госпитализации в ОРИТ и потребности в респираторной поддержке/назначении вазопрессоров.

Всем пациентам с ТВП помимо сбора анамнеза и рутинного физического обследования рекомендуется:

- Обзорная рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях [B].
- Пульсоксиметрия, а при  $SpO_2 < 90\%$  - исследование газов артериальной крови ( $PO_2$ ,  $PCO_2$ , pH, бикарбонаты) [B].
- Развернутый общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы [B].
- Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин) [C].
- ЭКГ в стандартных отведениях [D].

Для оценки прогноза при ТВП целесообразно использовать шкалу CURB/CRB-65 или индекс тяжести пневмонии PSI/шкалу PORT; прогноз является неблагоприятным при наличии  $\geq 3$  баллов по шкале CURB/CRB-65 или принадлежности к классу риска V по индексу тяжести пневмонии PSI/шкале PORT [B].

Для определения показаний к госпитализации в ОРИТ рекомендуется использовать критерии IDSA/ATS; при наличии одного «большого» критерия: выраженная дыхательная недостаточность (ДН), требующая ИВЛ или септический шок с необходимостью введения вазопрессоров, либо трех «малых» критериев: ЧДД  $\geq 30$ /мин,  $PaO_2/FiO_2 \leq 250$ ,

мультилобарная инфильтрация, нарушение сознания, уремия (остаточный азот мочевины  $\geq 20$  мг/дл), лейкопения (лейкоциты  $< 4 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения (тромбоциты  $< 100 \times 10^{12}/\text{л}$ ), гипотермия ( $< 36^0\text{C}$ ), гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии пациента необходимо госпитализировать в ОРИТ [В].

С целью этиологической диагностики ТВП целесообразно использовать следующие методы:

- Культуральное исследование двух образцов венозной крови [С].
- Бактериологическое исследование респираторного образца - мокрота или трахеальный аспират (у пациентов, находящихся на ИВЛ) [В].
- Экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии [В].
- Исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки) на грипп методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во время эпидемии в регионе, наличии клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих о вероятном инфицировании вирусом гриппа [D].

По показаниям пациентам с ТВП проводятся дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, в том числе исследование свертывающей способности крови и определение биомаркеров воспаления, компьютерная томография (КТ), фибробронхоскопия, ультразвуковые исследования, плевральная пункция с цитологическим, биохимическим и микробиологическим исследованием плевральной жидкости [D].

## **Лечение**

Всем пациентам с ТВП показано назначение системных антимикробных препаратов (АМП) и адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются неантибактериальные ЛС и респираторная поддержка.

С целью профилактики системных тромбоэмболий при ТВП показано назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина [А]; для профилактики стрессовых язв используются антисекреторные препараты [В]; рекомендуется ранняя иммобилизация [В] и ранний перевод пациентов на энтеральное питание [С].

## ***Антибактериальная терапия***

Системную антибактериальную терапию (АБТ) ТВП целесообразно начинать в как можно более короткие сроки с момента постановки диагноза; задержка с введением первой дозы АМП на 4 ч и более (при развитии септического шока на 1 ч и более) ухудшает прогноз [С].

Стартовая АБТ ТВП предполагает внутривенное введение АМП [С]. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической АМТ ТВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *P.aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа.

У лиц без факторов риска инфицирования *P.aeruginosa* и аспирации препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, ингибиторозащищенные аминопенициллины или эртапенем в комбинации с макролидом для внутривенного введения [В]. Альтернативным режимом является комбинация моксифлоксацина или левофлоксацина с цефалоспорином III поколения без антисинегнойной активности [В].

При наличии факторов риска инфицирования *P.aeruginosa* препаратами выбора являются β-лактамы АМП с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе [С]; возможно назначение β-лактама с антисинегнойной активностью в комбинации с аминогликозидами II-III поколения и макролидами, либо респираторными фторхинолонами [С].

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторозащищенные β-лактамы, карбапенемы, либо комбинация цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом [С].

У пациентов с клиническими и/или эпидемиологическими данными, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, в дополнение к антибиотикам рекомендуется назначение оселтамивира или занамивира [D].

Оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48-72 ч с момента начала лечения. При неэффективности стартовой АБТ необходимо провести дополнительное обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ТВП и скорректировать режим АБТ с учетом результатов микробиологических исследований [D].

При положительной динамике следует рассмотреть возможность перевода пациента на пероральные АБП в рамках ступенчатой терапии. Переход с парентерального на пероральный АБТ осуществляется при стабилизации гемодинамических показателей, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов и признаков ТВП [В].



Продолжительность АБТ при ТВП определяется индивидуально с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, наличия осложнений, скорости “ответа” на стартовую АБТ, характеристик назначенного антибактериального препарата (АБП), выявляемых возбудителей. При ТВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней [С]. Более длительные курсы АБТ (14-21 день) рекомендуются при развитии осложнений (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, инфицировании *S.aureus*, *Legionella* spp., неферментирующими микроорганизмами [D].

### ***Неантибактериальная (адъювантная) терапия***

Среди ЛС, относящихся к адъювантной терапии, наиболее перспективным у больных ТВП является использование системных глюкокортикостероидов (ГКС) при наличии соответствующих показаний.

Назначение системных ГКС при ТВП рекомендуется в следующих случаях: длительность септического шока (СШ) < 1 сут., рефрактерный СШ или необходимость использования норадреналина (НА) в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин [D]. Препаратом выбора является гидрокортизон в дозе 200-300 мг/сутки. Через 2 сут. необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии ТВП; длительность их назначения не должна превышать 7 дней [D]. Рутинное использование системных ГКС у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) без СШ, их назначено другим категориям больных ТВП не рекомендуется.

Рутинное применение внутривенных ИГ пациентам с ТВП, осложненной сепсисом нецелесообразно ввиду ограниченной доказательной базы и гетерогенности исследуемой популяции больных [B].

Для успешного выбора кандидатов к проведению иммуностимуляции с помощью гранулоцит-колониестимулирующего фактора (ГКСФ) и гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (ГМКСФ) необходимо знание фенотипа воспалительного ответа; их использование у пациентов с ТВП на основании клинических критериев сепсиса нецелесообразно [D].

Доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование статинов при ТВП, в настоящее время недостаточно [С].

### ***Респираторная поддержка***

Пациентам с ТВП респираторная поддержка показана при  $PaO_2 < 55$  мм рт.ст. или  $Sp(a)O_2 < 88\%$  (при дыхании воздухом). Оптимальным является поддержание  $Sa(p)O_2$  в пределах 88-95% или  $PaO_2$  – в пределах 55-80 мм рт.ст. [D].

В случае умеренной гипоксемии ( $SpO_2$  80-88%), при условии достаточного респираторного усилия больного, сохраненном сознании и быстрой обратной динамике инфекционного процесса, гипоксемию следует корректировать ингаляциями кислорода при помощи простой носовой маски ( $FiO_2$  45-50%) или маски с расходным мешком ( $FiO_2$  75-90%) [C].

Если на фоне оксигенотерапии не достигаются «целевые» параметры оксигенации или их достижение сопровождается нарастанием респираторного ацидоза и выраженной работой дыхания больного, следует рассмотреть вопрос о вентиляции легких. Абсолютными показаниями к ИВЛ при ТВП являются: остановка дыхания, нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение, нестабильная гемодинамика, относительными - ЧДД >35/мин,  $PaO_2/FiO_2 < 150$  мм рт. ст, повышение  $PaCO_2 > 20\%$  от исходного уровня, изменение ментального статуса [D].

У лиц с ТВП без выраженной асимметрии между легкими используется тактика протективной ИВЛ (с использованием малых  $V_T$  и подхода «открытого легкого»); это позволяет значительно уменьшить риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких [A].

Проведение ИВЛ на фоне несимметричного (унилатерального) поражения легких при ТВП требует особой осторожности ввиду высокого риска баротравмы; для улучшения оксигенации предложено использование фармакологических препаратов (ингаляционный оксид азота) [D]; периодическое придание больному положения на здоровом боку (decubitus lateralis) [D]; раздельная вентиляция легких с учетом разного комплайенса и различной потребности положительного давления на выдохе (РЕЕР) в здоровом и «больном» легком [C].

Альтернативой традиционной респираторной поддержке при ТВП является неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), ее проведение показано при выраженной одышке в покое, ЧДД > 30/мин,  $PaO_2/FiO_2 < 250$  мм рт.ст.,  $PaCO_2 > 50$  мм рт.ст. или  $pH < 7,3$ . НВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений ИВЛ. Для проведения НВЛ при ТВП необходим строгий отбор больных, основными критериями являются сохранение сознания, кооперативность больного и стабильная гемодинамика. Применение НВЛ при ТВП наиболее обосновано у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития острой ДН [C]. НВЛ может быть использована для отлучения больных от респиратора после длительной ИВЛ [C].

Крайне тяжелые случаи острой ДН при тяжелой ВП могут потребовать проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [С]. ЭКМО должна проводиться в отделениях и центрах, имеющих опыт использования данной технологии.

### **Профилактика**

Для вторичной профилактики ВП рекомендуется использование пневмококковых (23-валентная полисахаридная и 13-валентная конъюгированная) и гриппозных вакцин.

Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется группам лиц с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций: возраст  $\geq 65$  лет; лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, сахарным диабетом (СД), хроническими заболеваниями печени, хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, алкоголизмом, кохлеарными имплантами, ликвореей, функциональной или органической асплинией; пациенты с иммунодефицитом, обитатели домов престарелых и других учреждений закрытого типа, курильщики [В].

Если вакцинация полисахаридной пневмококковой вакциной проводилась до 65 лет, в возрасте 65 лет (не  $< 5$  лет с момента введения первой дозы вакцины) рекомендуется ревакцинация [С]. Иммунокомпрометированные пациенты  $> 50$  лет должны быть первоначально вакцинированы однократно конъюгированной, а затем ( $\geq 8$  нед) полисахаридной пневмококковой вакциной.

Введение гриппозной вакцины рекомендуется при наличии высокого риска осложненного течения гриппа: возраст  $\geq 65$  лет, сопутствующие хронические заболевания бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, СД, заболевания почек, гемоглобинопатии, обитатели домов престарелых и других учреждений закрытого типа, 2-3 триместр беременности (в период сезонного подъема заболеваемости) [В]. Вакцинация также рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа [С]. Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно [В].

### 3. Введение

Внебольничная пневмония (ВП) – широко распространенное заболевание у взрослых, занимающее ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах. Следует отметить, что наибольшую проблему для врачей представляют пациенты с ТВП, т.к., несмотря на доступные методы диагностики и лечения, в том числе современные АМП, летальность у данной категории больных остается высокой, а лечение является сложным и дорогостоящим.

Анализ практики лечения госпитализированных пациентов с ВП в различных регионах РФ в 2005-2006 гг. показал, что наиболее серьезные проблемы с выбором АМП и качеством этиологической диагностики отмечались у пациентов с тяжелым течением заболевания: соответствие стартового режима АБТ национальным рекомендациям отмечалось в 15% случаев, только 44% пациентов получали комбинированную АБТ, из них 72% комбинаций являлись нерациональными. Бактериологическое исследование крови выполнялось у 8% пациентов, а мокрота исследовалась в 35% случаев, причем в большинстве случаев клинический материал собирался после начала АБТ, что существенно снижало информативность данного метода исследования.

Выявленные проблемы при оказании медицинской помощи, а также растущая медицинская и социально-экономическая значимость тяжелой ВП послужили причиной подготовки отдельных национальных клинических рекомендаций по ведению данной группы больных.

Разработанные рекомендации адресованы, прежде всего, врачам-терапевтам, пульмонологам, реаниматологам многопрофильных ЛПУ РФ, студентам, интернам, ординаторам и преподавателям медицинских ВУЗов; они могут представлять интерес и для врачей других специальностей. Рекомендации являются результатом согласованного мнения экспертов разных специальностей, выработанного на основании критической оценки выполненных за последние годы исследований по тяжелой ВП в отечественной и зарубежной литературе, а также анализа наиболее авторитетных зарубежных клинических рекомендаций.

Данный документ является логическим продолжением и дополнением изданных в 2010 г. РРО и МАКМАХ практических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых. В настоящих рекомендациях основное внимание уделено вопросам диагностики ТВП у иммунокомпетентных пациентов, оценки степени тяжести ВП и прогноза, выбору оптимальной стратегии эмпирической и этиотропной АБТ, респираторной поддержке и другим методам лечения, современным возможностям вторичной профилактики ВП.

## 4. Методология

**Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:** поиск в электронных базах данных и дополнительный ручной поиск в профильных российских журналах.

**Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:** доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, российские профильные журналы. Глубина поиска составляла 10 лет.

**Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:**

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

**Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций**

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (например: описания случая, серии случаев)
4	Мнение экспертов

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

**Таблицы доказательств:** таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:** консенсус экспертов.

**Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций**

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

**Экономический анализ:** анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

**Консультация и экспертная оценка:**

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе

\_\_\_\_\_ 2014 года. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РРО и МАКМАХ, для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

**Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

**Основные рекомендации:**

Сила рекомендаций (A-D) приводится при изложении ключевых положений текста рекомендаций.

## 5. Эпидемиология

Согласно данным официальной статистики РФ (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ), в 2012 г. в РФ было зарегистрировано 657643 случая заболевания ВП, что составило 4,59‰; у лиц в возрасте  $\geq 18$  лет заболеваемость составила 3,74‰. Однако, что эти цифры не отражают истинной заболеваемости ВП в РФ, которая согласно расчетам достигает 14-15‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. человек.

В США ежегодно регистрируется 5-6 млн случаев ВП, из них около 1 млн человек требуют госпитализации в стационар. По приблизительным подсчетам, на каждые 100 случаев ВП около 20 больных нуждаются в стационарном лечении, из них 10-36% – в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Среди госпитализированных больных в Европе и США доля пациентов с ТВП составляет от 6,6 до 16,7%.

Несмотря на успехи, достигнутые в АБТ, респираторной поддержке и терапии сепсиса, летальность среди больных с тяжелой ВП составляет от 21 до 58%. Согласно данным статистики США среди всех причин летальности ВП занимает 8-е место, а общая доля смертей от ВП среди всех смертей в 2004 г. составляла 0,3%.

Основной причиной смерти больных с ТВП является рефрактерная гипоксемия, СШ и полиорганная недостаточность (ПОН). В проспективных исследованиях основными факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом больных с тяжелой ВП были: возраст  $> 70$  лет, проведение ИВЛ, двусторонняя локализация пневмонии, сепсис и инфицирование *P.aeruginosa*.

Выполненный в ЛПУ Екатеринбурга анализ причин летальных исходов лечения 523 пациентов с ТВП показал, что существенными отягощающими факторами являлись алкоголизм и несвоевременное обращение за медицинской помощью.

Больные с тяжелой ВП нуждаются в длительной стационарном лечении и требуют достаточно дорогостоящей терапии. Например, в США больные с тяжелой ВП в ОРИТ, по сравнению с пациентами ВП, госпитализированными в общие палаты, обычно проводят в стационара 23 дня (против 6 дней), а расходы на их лечение составили 21144 доллара США (против 7500 долларов США, соответственно).

Согласно результатам недавних наблюдательных исследований, в последние годы в развитых странах мира отмечено повышение числа госпитализаций по поводу тяжелых ВП, что связано с увеличением доли пожилых людей в общей популяции. Среди пожилых также отмечен рост числа госпитализаций в ОРИТ и летальности от ВП.



## 6. Определение

Под ВП следует понимать острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях (то есть вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации), сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

**ТВП – это особая форма пневмонии, характеризующаяся выраженной ДН, как правило в сочетании с признаками сепсиса и органной дисфункции.** С клинической точки зрения понятие ТВП носит контекстуальный характер, поэтому не существует ее единого определения. ВП может рассматриваться как тяжелая в случае высокого риска летального исхода, необходимости госпитализации больного в ОРИТ, декомпенсации (или ее высокой вероятности) сопутствующей патологии, а также неблагоприятного социального статуса больного.

### *Оценка прогноза*

ТВП чаще всего ассоциируется с заболеванием, характеризующимся крайне неблагоприятным прогнозом. Высокие показатели летальности и серьезный прогноз объединяют ТВП с таким актуальным заболеванием, требующим оказания интенсивной помощи, как острый инфаркт миокарда.

**Для оценки риска неблагоприятного исхода при ВП могут использоваться разнообразные критерии и шкалы, из которых наиболее распространенными в настоящее время являются индекс тяжести пневмонии (PSI) или шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), а также шкалы CURB/CRB-65.**

### **PSI/шкала PORT**

Содержит 20 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков ВП. Класс риска определяется путем стратификации больного в одну из пяти групп. Для этого используется сложная 2-ступенчатая система подсчета баллов, которая основана на анализе значимых с точки зрения прогноза демографических, клинико-лабораторных и рентгенологических признаков (Приложение 1).

В ходе разработки и дальнейшей валидации шкалы исследователи установили, что показатели летальности составляют: для I класса 0,1– 0,4%; II класса – 0,6–0,7%; III класса – 0,9–2,8%; IV класса – 8,2–9,3%. Максимальными (27,0–31,1%) являются показатели летальности пациентов с ВП, относящихся к V классу риска.

PSI/шкала PORT широко используется при оценке риска летального исхода у пациентов с ВП в странах Северной Америки.

Ограничения шкалы:

- Трудоемкость, требует использования ряда биохимических параметров, которые рутинно определяются не во всех ЛПУ РФ.
- Не всегда точно позволяет установить показания для направления больного в ОРИТ.
- Характерна гипердиагностика ТБП у пациентов пожилого возраста и гиподиагностика у молодых людей, не страдающих сопутствующей патологией.
- Не учитывает социальные факторы и ряд значимых сопутствующих заболеваний, например, наличие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или некоторые иммунные нарушения.

### **Шкала CURB/CRB-65**

Шкала CURB-65 - это более простой подход оценки риска неблагоприятного исхода при ВП, который предлагает анализировать лишь 5 признаков: 1) нарушение сознания, обусловленное пневмонией; 2) повышение уровня азота мочевины  $> 7$  ммоль/л; 3) тахипноэ  $\geq 30$ /мин; 4) снижение систолического артериального давления  $< 90$  мм рт.ст. или диастолического  $\leq 60$  мм рт.ст.; 5) возраст больного  $\geq 65$  лет. Наличие каждого признака оценивается в 1 балл, общая сумма может варьировать от 0 до 5 баллов, причем риск летального исхода возрастает по мере увеличения общей суммы баллов (Приложение 1). CRB-65 отличается отсутствием в критериях оценки лабораторного параметра - азота мочевины, что упрощает использование данной шкалы у амбулаторных больных/в приемном отделении ЛПУ.

CURB/CRB-65 наиболее популярны при оценке риска летального исхода и выбора места лечения пациентов с ВП в странах Европы.

Ограничения шкал:

- Не учитывают важные показатели, характеризующие ДН (например, уровень оксигенации).
- Не позволяют оценить необходимость госпитализации в ОРИТ.
- Не учитывают декомпенсацию сопутствующей патологии вследствие ВП.
- Не учитывают социальные факторы и сопутствующие заболевания.
- Невысокая информативность при определении прогноза у пациентов пожилого возраста.

## **Необходимость госпитализации в ОРИТ**

Наиболее эффективным инструментом для выработки показаний к направлению в ОРИТ являются рекомендации IDSA/ATS (Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней), а также шкала SMART-COP, максимально учитывающие проявления сепсис-индуцированной органной дисфункции и дыхательные расстройства.

### **Критерии IDSA/ATS**

Основаны на использовании двух «больших» и девяти «малых» критериев ТВП – таблица 3.

Наличие одного «большого» или трех «малых» критериев являются показанием к госпитализации пациента в ОРИТ.

**Таблица 3. IDSA/ATS критерии тяжелой ВП**

<b>«Большие» критерии:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Выраженная ДН, требующая ИВЛ</li><li>▪ Септический шок (необходимость введения вазопрессоров)</li></ul>
<b>«Малые» критерии<sup>1</sup>:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ ЧДД <math>\geq 30</math>/мин</li><li>▪ <math>PaO_2/FiO_2 \leq 250</math></li><li>▪ Мультилобарная инфильтрация</li><li>▪ Нарушение сознания</li><li>▪ Уремия (остаточный азот мочевины<sup>2</sup> <math>\geq 20</math> мг/дл)</li><li>▪ Лейкопения (лейкоциты <math>&lt; 4 \times 10^9</math>/л)</li><li>▪ Тромбоцитопения (тромбоциты <math>&lt; 100 \times 10^{12}</math>/л)</li><li>▪ Гипотермия (<math>&lt; 36^\circ\text{C}</math>)</li><li>▪ Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии</li></ul>

<sup>1</sup> Могут учитываться дополнительные критерии – гипогликемия (у пациентов без сахарного диабета), гипонатриемия, необъяснимы другими причинами метаболический ацидоз/повышение уровня лактата, цирроз, аспления, передозировка/резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов

<sup>2</sup> остаточный азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14

### **Шкала SMART-COP**

Данная шкала разработана Австралийской рабочей группой по ВП, основана на оценке тяжести ВП путем выявления пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров с целью поддержания адекватного уровня АД. Шкала SMART-COP предусматривает балльную оценку клинических, лабораторных, физических и рентгенологических признаков с определением вероятностной потребности в указанных выше интенсивных методах лечения.

Описание шкалы SMART-COP представлено в Приложении 1. В соответствии с данной шкалой ВП определяется как тяжелая при наличии 5 и более баллов, при этом 92% пациентов с суммой баллов  $\geq 3$  нуждаются в ИВЛ. Существует модифицированный вариант шкалы SMRT-CO, который не требует определения таких параметров, как уровень альбумина,  $\text{PaO}_2$  и pH артериальной крови.

Шкала SMART-COP при оценке потребности в направлении пациентов в ОРИТ не уступает критериям IDSA/ATS.

Другие шкалы, такие как SCAP, CORB или REA-ICU используют в различных вариациях “малые” критерии ATS и/или дополнительные показатели, такие как низкий уровень pH артериальной крови, альбумина, тахикардию или гипонатриемию. Эти шкалы позволяют диагностировать ТБП с такой же точностью как критерии IDSA/ATS, однако менее изучены и требуют дополнительной валидации.

#### ***Декомпенсация (или высокий риск декомпенсации) сопутствующей патологии***

Существенный вклад в высокие показатели летальности при ВП вносит обострение или прогрессирование сопутствующих заболеваний. Несмотря на то, что шкала PSI содержит указания на ряд заболеваний, в большинстве руководств сопутствующая патология не рассматривается в качестве прогностического фактора ТБП. Это приводит к большому разрыву между существующими шкалами и реальной клинической практикой.

Сопутствующие заболевания почек, печени, сердца, центральной нервной системы, злокачественные новообразования и сахарный диабет (СД) оказывают независимое отрицательное влияние на прогноз при ТБП. В основе этого лежит провокация ТБП острого системного воспаления и усиление процессов гиперкоагуляции.

Декомпенсация внелегочной хронической патологии наблюдается в 40% случаев пневмонии, требующей госпитализации, причем у половины больных признаки органной дисфункции отмечаются уже в первые сутки заболевания. Острые кардиальные нарушения чаще наблюдаются у больных, имеющих хроническую сердечно-сосудистую патологию (относительный риск 4,3), и риск их возникновения коррелирует с классом шкалы PSI (37-43% при классах IV-V). Максимальный риск сердечно-сосудистых событий наблюдается в первые 24 ч с момента госпитализации. **Таким образом, рутинный подход к больному с ВП должен включать строгую оценку сопутствующих заболеваний, а выявление обострения (декомпенсации) должно рассматриваться в качестве маркера ТБП, требующего интенсивного мониторинга.**

#### ***Отягощенный социальный статус***

Несмотря на единодушие большинства экспертов о необходимости учета социальных факторов при выборе места лечения больного с ВП, лишь единичные работы

посвящены изучению этой сложной проблемы. Низкий социально-экономический статус повышает вероятность госпитализации при ВП более чем в 50 раз даже среди пациентов, формально относящихся к группе низкого риска летального исхода (<5%).

Несколько исследований, недавно проведенных в Европе, показали, что плохой прогноз ТВП у больных, проживающих в домах престарелых, обусловлен низкими показателями функционального статуса вследствие тяжелых, а иногда и сочетанных заболеваний. Поэтому неэффективность лечения чаще обусловлена очевидными или скрытыми ограничениями к проведению интенсивной терапии, чем присутствием полирезистентного или редкого возбудителя.

Для выделения этой важной группы больных должна использоваться оценка функционального статуса, предпочтительно с помощью валидированных шкал, таких как оценка повседневной активности или оценка общего состояния по критериям ВОЗ.

## 7. Этиология

Описано более ста микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие), которые при определенных условиях могут являться возбудителями ВП. Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов. К числу наиболее актуальных “типичных” бактериальных возбудителей тяжелой ВП относятся *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*), энтеробактерии - *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) и др., *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*).

У некоторых категорий пациентов - недавний прием системных АМП, длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы - в этиологии тяжелой ВП существенно возрастает актуальность *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*).

Среди “атипичных” возбудителей при тяжелом течении ВП наиболее часто выявляется *Legionella pneumophila* (*L.pneumophila*), меньшую актуальность представляют *Mycoplasma pneumoniae* (*M.pneumoniae*) и *Chlamydia pneumoniae* (*C.pneumoniae*).

Значимость анаэробов, колонизирующих полость рта и верхние дыхательные пути в этиологии ТВП до настоящего времени окончательно не определена, что в первую очередь обусловлено ограничениями традиционных культуральных методов исследования респираторных образцов. Вероятность инфицирования анаэробами может возрастать у лиц с доказанной или предполагаемой аспирацией, обусловленной эпизодами нарушения сознания при судорогах, некоторых неврологических заболеваниях (например, инсульт), дисфагии, заболеваниях, сопровождающихся нарушением моторики пищевода.

Частота встречаемости других бактериальных возбудителей - *Chlamydophila psittaci* (*C.psittaci*), *Streptococcus pyogenes*, *Bordetella pertussis* (*B.pertussis*) и др. обычно не превышает 2-3%, а поражения легких, вызванные эндемичными микромицетами (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* и др.) в РФ встречаются чрезвычайно редко.

**ТВП могут вызывать респираторные вирусы, наиболее часто вирусы гриппа, коронавирусы, риносинцитиальный вирус (РС вирус), метапневмовирус человека, бокавирус человека.** В большинстве случаев инфекции, вызываемые группой респираторных вирусов, характеризуются нетяжелым течением и носят самоограничивающийся характер, однако у лиц пожилого и старческого возраста, при наличии сопутствующих бронхолегочных, сердечно-сосудистых заболеваний или вторичного иммунодефицита они могут ассоциироваться с развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений.

Рост актуальности вирусной пневмонии в последние годы обусловлен появлением и распространением в популяции пандемического вируса гриппа А/Н1N1pdm2009, способного вызывать первичное поражение легочной ткани и развитие быстро прогрессирующей ДН.

Различают первичную вирусную пневмонию (развивается в результате непосредственного вирусного поражения легких, характеризуется быстро прогрессирующим течением с развитием выраженной ДН) и вторичную бактериальную пневмонию, которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением гриппа. Наиболее частыми возбудителями вторичной бактериальной пневмонии у пациентов с гриппом являются *S.aureus* и *S.pneumoniae*. Частота выявления респираторных вирусов у пациентов с ВП носит выраженный сезонный характер и возрастает в холодное время года.

При ВП может выявляться ко-инфекция двумя и более возбудителями, она может быть вызвана как ассоциацией различных бактериальных возбудителей, так и их сочетанием с респираторными вирусами. Частота встречаемости ВП, вызванной ассоциацией возбудителей, варьирует от 3 до 40%; по данным ряда исследований, ВП, вызванная ассоциацией возбудителей, имеет тенденцию к более тяжелому течению и худшему прогнозу.

Необходимо отметить, что частота встречаемости различных возбудителей тяжелой ВП может существенно варьировать в зависимости от географической локализации, сезона и профиля пациентов. Кроме того, вероятность инфицирования тем или иным возбудителем определяется наличием соответствующих факторов риска (табл.

4), а также методов исследования, использовавшихся для микробиологической диагностики.

Частота выявления различных возбудителей ВП среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ по результатам исследований в странах Европы представлена в таблице 5.

Российские данные по этиологии тяжелой ВП остаются немногочисленными. Однако в целом они подтверждают закономерности, выявленные в зарубежных исследованиях. В ходе небольшого исследования, выполненного в Смоленске, самым частым бактериальным возбудителем ВП у лиц с тяжелым течением заболевания являлся *S.pneumoniae*, далее следовали энтеробактерии – рис 1. В исследовании этиологии фатальных ВП (исследовался аутопсийный материал) наиболее частыми бактериальными возбудителями являлись *K. pneumoniae*, *S.aureus* и *S.pneumoniae* - 31,4%, 28,6%, 12,9% от всех выделенных изолятов, соответственно.

**Таблица 4. Частота выявления различных возбудителей ВП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ (по данным исследований в Европе)**

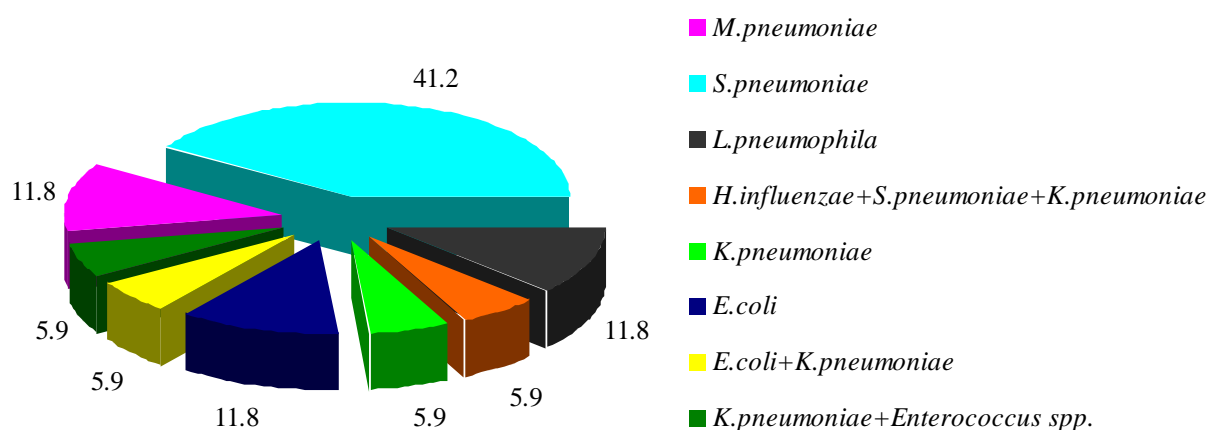
Возбудитель	Частота выявления, %
<i>S. pneumoniae</i>	28
<i>Legionella</i> spp.	12
<i>Enterobacteriaceae</i>	9
<i>S. aureus</i>	9
<i>H. influenzae</i>	7
<i>C. burnetii</i>	7
<i>P. aeruginosa</i>	4
<i>C. pneumoniae</i>	4
Респираторные вирусы	3
<i>M. pneumoniae</i>	2
Не установлен	45

Для некоторых микроорганизмов (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis* и другие коагулазанегативные стафилококки, *Enterococcus* spp., *Neisseria* spp., *Candida* spp.) нехарактерно развитие бронхолегочного воспаления. Их выделение из мокроты у пациентов без выраженного иммунодефицита с высокой степенью вероятности свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних отделов дыхательных путей.

Необходимо отметить тот факт, что, несмотря на расширение возможностей для микробиологической диагностики, примерно у половины пациентов с тяжелой ВП этиологический диагноз остается неустановленным.

**Таблица 5. Сопутствующие заболевания/факторы риска, связанные с определенными возбудителями ВП**

Заболевание/фактор риска	Вероятные возбудители
ХОБЛ/курение	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (тяжелая ХОБЛ)
Декомпенсированный сахарный диабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , энтеробактерии
Эпидемия гриппа	Вирус гриппа, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, энтеробактерии (чаще <i>K. pneumoniae</i> )
Подтвержденная или предполагаемая аспирация	Энтеробактерии, анаэробы
Бронхоэктазы, муковисцидоз	<i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Использование внутривенных наркотиков	<i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>S. pneumoniae</i>
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды, недавнее ( $\leq 2$ нед) морское путешествие/проживание в гостинице	<i>Legionella</i> spp.
Тесный контакт с птицами	<i>C. psittaci</i>
Тесный контакт с домашними животными (работа на ферме)	<i>C. burnetii</i>
Коклюшоподобный кашель > 2 недель	<i>B. pertussis</i>
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , энтеробактерии, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Вспышка заболевания в организованном коллективе	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , вирус гриппа



**Рис. 1. Структура бактериальных возбудителей тяжелой ВП у взрослых пациентов (% , г. Смоленск)**



## 8. Резистентность возбудителей к АМП

С точки зрения выбора режимов эмпирической антимикробной терапии (АМТ) при ТВП наибольшее клиническое значение представляет локальный мониторинг антибиотикорезистентности *S.pneumoniae* и *H.influenzae*.

### *S. pneumoniae*

Актуальной проблемой в мире является распространение среди пневмококков изолятов со сниженной чувствительностью к  $\beta$ -лактамам АМП (в первую очередь пенициллинам) и рост устойчивости к макролидам. Отличительной чертой РФ является высокий уровень резистентности *S.pneumoniae* к тетрациклинам и ко-тримоксазолу, что может быть связано с неоправданно высокой частотой их применения для лечения респираторных инфекций в XX- начале XXI вв.

Данные мониторинга чувствительности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ, выделенные у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в рамках многоцентровых исследований ЦЕРЕБРУС и ПеГАС представлены в таблице 6.

С 2008 г. в рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) США пересмотрены контрольные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) пенициллина G для пневмококка, которые при парентеральном введении препарата в отношении неменингиальных изолятов составляют  $\leq 2$  (чувствительные), 4 (умеренно резистентные) и  $\geq 8$  (резистентные) мг/л, соответственно.

Изменение критериев чувствительности *S. pneumoniae* к пенициллину обусловлено результатами фармакодинамических и клинических исследований, демонстрирующих высокую эффективность препарата при внутривенном введении в дозе 12 млн. ЕД в сутки в отношении *S.pneumoniae* с МПК  $\leq 2$  мг/л, а также сохранение эффективности в отношении умеренно резистентных изолятов (МПК 4 мг/л) при использовании высоких доз (18-24 млн. ЕД в сутки).

Как показывает многоцентровое исследование Церебрус, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину и аминопенициллинам в РФ остается низким (2,0 и 1,4% нечувствительных изолятов, соответственно). Частота выявления *S.pneumoniae*, резистентных к цефтриаксону составляет 1,8%, а доля умеренно резистентных – 0,9%. Все пневмококки, включая пенициллинорезистентные (ПРП), сохраняли чувствительность к цефтаролину, который проявлял наиболее высокую активность в отношении данного возбудителя *in vitro* – таблица 6.

Резистентность *S.pneumoniae* к эритромицину составила 8,4%; большинство макролидо-резистентных *S. pneumoniae* демонстрировали устойчивость к клиндамицину,

что может свидетельствовать о преобладании в РФ MLSB-фенотипа резистентности, обусловленного модификацией мишени и определяющего устойчивость *S.pneumoniae* ко всем макролидам, включая 16-членные, и существенное повышение значений МПК.

Высокую активность в отношении *S.pneumoniae* проявляли линезолид, респираторные фторхинолоны.

Уровень устойчивости пневмококков к тетрациклину, несмотря на существенное сокращение использования данной группы АМП в РФ в последние годы, остается высоким (33,1 % нечувствительных изолятов).

**Таблица 6. Чувствительность клинических изолятов *S.pneumoniae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования ЦЕРЕБРУС, 2008-2012 гг., n=706)**

Название АМП	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Бензилпенициллин	98,0%	1,7%	0,3%	0,03	0,25
Амоксициллин	98,6%	1,3%	0,1%	0,03	0,125
Цефтриаксон	97,3%	0,9%	1,8%	0,015	0,25
Цефтаролин	100,0%	0	0	0,008	0,03
Эритромицин	90,8%	0,8%	8,4%	0,03	0,25
Клиндамицин	93,2%	0,1%	6,7%	0,03	0,06
Левифлоксацин	100,0%	0	0	0,50	1,0
Тетрациклин	66,9%	3,1%	30,0%	0,25	16,0
Линезолид	100,0%	0	0	0,50	0,5

Примечание: Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные (критерии CLSI, 2013 г.)

### ***H.influenzae***

Наибольшее клиническое значение в мире имеет рост устойчивости *H.influenzae* к аминопенициллинам, который чаще всего обусловлен продукцией  $\beta$ -лактамаз, гидролизующих данную группу АМП.

Как показывает исследование ПеГАС III, уровень устойчивости к аминопенициллинам среди клинических штаммов *H.influenzae*, выделенных в РФ у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями остается невысоким (2,8% нечувствительных изолятов), не выявлено устойчивых штаммов к ингибиторо-защищенным аминопенициллинам (табл. 7).

Высокую активность в отношении *H.influenzae* сохраняют цефалоспорины III поколения; не выявлено изолятов, устойчивых к фторхинолонам – таблица 7. Наиболее высокий уровень резистентности *H.influenzae* зарегистрирован к ко-тримоксазолу (32,8% нечувствительных изолятов).

**Таблица 7. Чувствительность клинических изолятов *H.influenzae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования ПеГАС III, 2006-2009 гг. n=433)**

Название АМП	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Амоксициллин	97,2%	1,6%	1,2%	0,25	1,0
Амоксициллин/клавуланат	100,0%	0	0	0,25	0,5
Цефтриаксон	100,0%	0	0	0,03	0,03
Левифлоксацин	100,0%	0	0	0,03	0,03
Моксифлоксацин	100,0%	0	0	0,015	0,03
Азитромицин	100,0%	0	0	0,5	1,0
Кларитромицин	99,5%	0,5%	0	4,0	8,0
Тетрациклин	96,2%	0,5%	3,3%	0,25	0,5
Ко-тримоксазол	67,2%	8,7%	24,1%	0,125	16,0

Примечание: Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные (критерии CLSI, 2013 г.);

Несмотря на общие тенденции, профиль устойчивости респираторных возбудителей может отличаться в отдельных регионах, поэтому при выборе препаратов наиболее целесообразно руководствоваться локальными данными резистентности микроорганизмов к АМП. Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные факторы риска выявления антибиотикорезистентных возбудителей.

Факторами риска выявления ПРП являются возраст старше 65 лет, недавняя ( $\leq 3$  мес.) терапия  $\beta$ -лактамами АМП, серьезные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммунодефицит или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения. Частота встречаемости ПРП увеличивается при недавнем использовании макролидов и ко-тримоксазола.

Вероятность инфицирования макролидорезистентными *S.pneumoniae* возрастает у пожилых пациентов, при применении данной группы АМП в ближайшие 3 месяца,

недавнем использовании пенициллинов или ко-тримоксазола, ВИЧ-инфекции, тесном контакте с лицами, колонизированными резистентными изолятами.

Ключевым фактором риска выявления резистентных к фторхинолонам *S.pneumoniae* является их неоднократное использование в анамнезе.

Потенциальной проблемой, способной оказать влияние на стратегию эмпирической АБТ тяжелой ВП, является распространение во внебольничных условиях метициллино-резистентных *S.aureus* (MRSA). Для некоторых стран актуальность представляют так называемые внебольничные MRSA (CA-MRSA), которые характеризуются высокой вирулентностью, обусловленной, в частности, продукцией лейкоцидина Пантона-Валентина. Инфицирование CA-MRSA нередко регистрируется у молодых ранее здоровых лиц, характеризуется развитием тяжелой некротизирующей пневмонии, серьезных осложнений (пневмоторакс, абсцессы, эмпиема плевры, лейкопения и др.) и высокой летальностью. CA-MRSA устойчивы к  $\beta$ -лактамами АМП, но, как правило, сохраняют чувствительность к другим классам АМП (линкозамины, фторхинолоны, ко-тримоксазол).

Актуальность проблемы CA-MRSA для РФ на данный момент не ясна. исследования молекулярной эпидемиологии *S.aureus* свидетельствуют о том, что для РФ характерно распространение во внебольничных условиях не CA-MRSA, а типичных нозокомиальных штаммов MRSA.

Распространенность MRSA среди взрослых с тяжелой ВП в РФ, по-видимому, не велика, хотя этот вопрос требует дополнительного изучения. Факторами риска инфицирования MRSA являются колонизация или инфекция, вызванная данным возбудителем в анамнезе, недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ, предшествующая АБТ.

Еще одна потенциальная угроза обусловлена возможным распространением во внебольничных условиях среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* изолятов, вырабатывающих  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), что определяет их нечувствительность к цефалоспорины III-IV поколения, а также рост устойчивости энтеробактерий к ингибиторозащищенным аминопенициллинам и фторхинолонам, которые являются препаратами первого ряда для эмпирической терапии ТВП. Такая тенденция в РФ прослеживается в отношении возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей, но пока не исследована у пациентов с ВП.

## 9. Особенности патогенеза

**По патогенезу ТВП существенно не отличается от заболевания нетяжелого течения.** Основным путем инфицирования респираторных отделов легких при ВП является аспирация содержимого ротоглотки, реже наблюдается ингаляция микробного аэрозоля, крайне редко встречаются гематогенное или непосредственное распространение микроорганизмов из внелегочных очагов инфекции.

Причинами развития ВП при аспирации содержимого ротоглотки является снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, в частности, механизмов самоочищения трахеобронхиального дерева, при этом попадающие в нижние дыхательные пути микроорганизмы при определенных условиях (высокая вирулентность, массивность дозы) могут вызывать воспаление.

**Причины, обуславливающие при прочих равных условиях развитие тяжелого течения заболевания, окончательно не ясны. Как показывают исследования, это может быть связано как с возбудителем, так и с особенностями пациента.** Со стороны микроорганизма ключевое значение имеет наличие определенных факторов вирулентности (например, продукция лейкоцидина Пантона-Валентина SA-MRSA) и механизмов защиты от действия иммунной системы (например, полисахаридная капсула *S.pneumoniae*, затрудняющая фагоцитоз), а также уровень микробной нагрузки.

**Со стороны макроорганизма риск ТВП, помимо известных факторов (сопутствующие заболевания бронхолегочной системы, злоупотребление алкоголем, дефицит питания и др.), возрастает при наличии ряда генетически обусловленных дефектов со стороны иммунной системы.**

У пациентов с легионеллезной пневмонией выявлено снижение активности маннозо-связывающего лектина, важного фактора врожденного иммунитета. Некоторые полиморфизмы гена FCGR2A определяют предрасположенность к инвазивным пневмококковым инфекциям, включая развитие ТВП с бактериемией, а гена IFITM3, играющего важную роль в ограничении репликации вирусов, ответственны за тяжелое течение гриппа при инфицировании H1N1pdm2009.

## 10. Диагностика

### *Клиническая диагностика*

При подозрении на ТВП необходимо составить индивидуальный план обследования больного. Это обусловлено тем, что классические признаки пневмонии (острая лихорадка в начале заболевания, кашель с мокротой, характерные изменения при перкуссии и аускультации, лейкоцитоз и др.) у многих пациентов могут отсутствовать.

**Учитывая быстрое прогрессирование заболевания и неблагоприятный прогноз, необходимо в кратчайшие сроки с момента подозрения на наличие ТВП предпринять усилия, направленные на подтверждение/исключение диагноза.**

Диагностика ТВП включает:

- сбор эпидемиологического анамнеза;
- идентификацию пневмонии;
- выявление сепсиса и ПОН;
- выявление острой ДН;
- оценку сопутствующей патологии (исключение обострения или декомпенсации сопутствующих заболеваний).

### **Идентификация пневмонии**

**ТВП манифестирует респираторными симптомами, включающими лихорадку, острый кашель (с мокротой или без нее), одышку и боль в грудной клетке. Важные симптомы, указывающие на необходимость срочного оказания интенсивной терапии, могут быть обусловлены системными проявлениями сепсиса, ДН, либо признаками обострения/декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний.**

Необходимо иметь в виду, что как минимум 30% больных с ТВП до поступления в стационар начинают прием АМП. Это приводит к изменению классической картины заболевания и возможному появлению симптомов, связанных с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР).

Большинство исследований указывает на то, что отсутствие “находок” при аускультации (локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус мелкопузырчатых хрипов или крепитации) существенно снижает вероятность пневмонии как основного диагноза. В то же время результаты исследований, включавшие анализ большой базы данных пациентов с ТВП, приводят к заключению об отсутствии симптомов и их комбинаций, а также анамнестических сведений, которые позволяют как безошибочно установить диагноз ВП, так и, наоборот, исключить его.

Однако, указанные ограничения не исключают ценности тщательно собранного анамнеза, жалоб и полноценного осмотра больного. Помимо помощи в установлении диагноза это может быть полезным с точки зрения уточнения этиологии ТВП.

### **Выявление сепсиса и полиорганной недостаточности**

Сепсис – патологический процесс, осложняющий течение пневмонии, основным содержанием которого является неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов с

последующим развитием воспаления и органно-системных повреждений на удалении от первичного очага.

Определение синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и классификация сепсиса, предложенная в 1992 г. международной согласительной конференцией ACCP/SCCM, представлена в таблице 8.

Необходимо отметить, что сепсис, тяжелый сепсис и септический шок не являются отдельными патологическими состояниями, а представляют стадии развития одного процесса. Летальность при сепсисе составляет 10–36%, тяжелом сепсисе – 18–52%, септическом шоке – 46–82%.

Бактериемия является одним из возможных, но не обязательных, проявлений сепсиса. Диссеминация микроорганизма может отсутствовать или быть кратковременной. Однако этот кратковременный контакт способен запустить выброс провоспалительных цитокинов на удалении от очага инфекции.

**Для оценки сепсис-ассоциированной органной недостаточности целесообразно использовать шкалу SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) (Приложение 1).** Шкала SOFA позволяет определять в количественном выражении тяжесть органно-системной дисфункции; нулевое значение по шкале SOFA указывает на ее отсутствие

#### **Выявление острой ДН**

**ДН - состояние человека, при котором в условиях покоя при дыхании воздухом парциальное напряжение кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) становится меньше 60 мм рт.ст. или парциальное напряжение углекислого газа ( $PaCO_2$ ) превышает 45 мм рт. ст. При ТВП развивается гипоксемическая (паренхиматозная) ДН.**

Она может появиться в течение нескольких часов и за это время не успевают включиться компенсаторные механизмы со стороны системы дыхания, кровообращения, кислотно-основного состояния крови.

Острая ДН характеризуется глубокой гипоксемией, трудно корригируемой кислородотерапией, респираторным алкалозом. Признаками гипоксемической острой ДН являются диспноэ, тахипноэ, рентгенологические признаки массивной альвеолярной инфильтрации, крепитация.

Гиперкапния появляется при дальнейшем прогрессировании патологического процесса, например при развитии утомления дыхательных мышц или массивного плеврита.

**Таблица 8. Критерии диагностики сепсиса и классификация ACCP/SCCM**

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
ССВО – системная реакция организма на воздействие сильных различных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется наличием <u>двух и более</u> признаков: – температура $\geq 38^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36^{\circ}\text{C}$ – ЧСС $\geq 90/\text{мин}$ – ЧДД $> 20/\text{мин}$ или гипервентиляция ( $\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт.ст.) – лейкоциты крови $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$ , или $> 10\%$ незрелых форм
Сепсис – синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и <u>двух и более</u> признаков ССВО
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии. <i>Проявлением последней, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания.</i>
Септический шок	Тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов
Дополнительные определения	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по 2 и более системам
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

Клинические признаки прогрессирующей ДН:

- нарушение дыхания (одышка, постепенное уменьшение объема дыхания);
- нарастающая неврологическая симптоматика (безразличие, агрессивность, возбуждение, заторможенность, кома);
- сердечно-сосудистые нарушения (тахикардия, стойкое повышение АД при гиперкапнии, декомпенсация сердечной деятельности).

### ***Рентгенологическая диагностика***

Лучевое исследование больных с известной или предполагаемой ВП направлено на выявление признаков воспалительного процесса в легких и возможных его осложнений, а также оценку их динамики под влиянием выбранного лечения. Большое значение также имеет дифференциальная диагностика выявленных в легких изменений с другими патологическими процессами, имеющими сходные с ТВП клинические проявления.

**Лучевое исследование больных ТВП должно начинаться с обзорной рентгенографии органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях.** При неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции. В практической работе полноформатная пленочная



рентгенография часто заменяется крупнокадровой флюорографией или цифровой флюорографией, которая в этих случаях выполняется в аналогичных проекциях. У большинства пациентов флюорография позволяет подтвердить или исключить наличие воспалительного процесса в легочной ткани, особенно при распространении его на один или несколько бронхолегочных сегментов. При сомнительных результатах флюорографии целесообразно выполнение полноформатной рентгенографии.

Рентгеноскопия в настоящее время не является обязательной и, тем более, первичной методикой рентгенологического исследования больных ТВП. Применение рентгеноскопии ограничено клиническими ситуациями, в которых необходимо дифференцировать изменения в легочной ткани и скопления жидкости в плевральной полости. Изменение положения тела при рентгеноскопии позволяет выявить смещение свободного плеврального выпота и наметить место для выполнения плевральной пункции. Однако в настоящее время эта задача все чаще решается с помощью трансторакального ультразвукового исследования (УЗИ) плевры и плевральной полости.

**У 2-5% больных ВП рентгенологическая картина не типична или клинические проявления, сходные с пневмонией, обусловлены другим патологическим процессом.** В этих случаях рентгенографическое исследование может быть дополнено рядом специальных методик, среди которых наибольшее клиническое значение имеет КТ.

Показания к КТ легких при предполагаемой ТВП:

1. У пациента с очевидной клинической симптоматикой пневмонии изменения в легких на рентгеновских снимках отсутствуют.
2. Нетипичные для ВП изменения на рентгенограммах - любые сомнения в правильности такой трактовки являются веским аргументом в пользу проведения КТ.
3. Рецидивирующая пневмония или затяжная пневмония, при которой длительность существования инфильтративных изменений в легочной ткани превышает один месяц. В обоих случаях причиной повторного возникновения или длительного сохранения изменений в легочной ткани может являться стеноз крупного бронха, обусловленный, в том числе, и злокачественным новообразованием.

УЗИ больных ТВП применяется для оценки состояния плевры и плевральной полости при развитии парапневмонических экссудативных плевритов. Другие методы лучевого исследования, в частности радионуклидное исследование, магнитно-резонансная томография, ангиография не имеют практического значения в диагностике пневмонии.

Основной рентгенологический признак ВП - локальное снижение воздушности легочной ткани (инфильтрация) за счет накопления воспалительного экссудата в

респираторных отделах. Изменения чаще носят односторонний характер, распространяются на один или два бронхолегочных сегмента. Рентгенологическая и КТ картина ВП определяется типом инфильтрации легочной ткани и стадией воспалительного процесса.

Альвеолярный тип инфильтрации (консолидация) при пневмонии наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом воздухосодержащих альвеол, альвеолярных мешков, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол. В результате часть легочной ткани становится безвоздушной. Отличительной особенностью является средняя интенсивность тени уплотненного участка легкого, тканевая плотность при КТ, а также видимость в зоне уплотнения воздушных просветов бронхов (симптом воздушной бронхографии). Такой тип изменений определяется как плевропневмония. Плевропневмония чаще встречается при инфицировании бактериальными возбудителями, особенно пневмококком.

Интерстициальный тип инфильтрации (матовое стекло) наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств. При рентгенологическом исследовании характеризуется низкой (малой) интенсивностью тени уплотненного участка. Более достоверно симптом матового стекла определяется при высокоразрешающей КТ легких – видимость стенок бронхов и элементов сосудистого рисунка в зоне инфильтрации. Такие пневмонические инфильтраты обычно определяются как интерстициальные. Обычно они не имеют отчетливой физикальной симптоматики, и могут быть не видны при обычном рентгенологическом исследовании. Для выявления применяется КТ исследование. Чаще интерстициальные пневмонические инфильтраты возникают при небактериальных пневмониях.

Очаговый тип инфильтрации отличается неоднородной структурой, состоящей из многочисленных полиморфных, центрилобулярных очагов с нечеткими контурами, часто сливающихся друг с другом. В основе данного типа инфильтрации лежит переход воспалительного процесса из мелких внутридольковых бронхов в окружающую их легочную ткань. Такие изменения определяются как бронхопневмония. Двухсторонние диффузные изменения могут возникать при небактериальной ИНДП.

Обратное развитие воспалительного процесса связано со снижением интенсивности тени инфильтрации вплоть до полного ее исчезновения. Длительность обратного развития пневмонии может различаться в широких пределах, но обычно составляет 3-4 недели. Контрольное рентгенологическое и КТ исследование в эти сроки позволяет выявить нормальную картину или остаточные изменения в легких в виде локальных участков уплотнения легочной ткани или деформации легочного рисунка при

отсутствии клинических симптомов заболевания. Длительность сохранения остаточных изменений не влияет на продолжительность АБТ.

**Больным с медленно разрешающейся (затяжной) пневмонией, при сохранении инфильтративных изменений более одного месяца, показано полноценное бронхологическое обследование, включающее КТ и фибробронхоскопию.**

Локальный постпневмонический пневмосклероз обычно является случайной находкой при рентгенологическом исследовании. Диагноз устанавливается методом исключения других заболеваний при наличии пневмонии в анамнезе. Наиболее точная характеристика изменений возможна по данным КТ.

### ***Этиологическая диагностика тяжелой ВП***

Несмотря на то, что большинству пациентов с ТВП АБТ назначается эмпирически, очень важно предпринять все усилия, направленные на выявление и идентификацию возбудителей и, при возможности, определение их чувствительности к АМП. Этиотропная терапия имеет ряд преимуществ как для пациента (улучшение исхода лечения, уменьшение риска НЛР, так и для ЛПУ в целом (снижение селекции антибиотикорезистентности, сокращение затрат).

**Всем пациентам с ТВП рекомендуется культуральное исследование крови, бактериоскопия и бактериологическое исследование респираторного образца (мокрота, трахеальный аспират, образцы, получаемые при бронхоскопии) и экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии.**

По показаниям может проводиться бактериологическое исследование других клинических образцов (например, плевральной жидкости) и использоваться другие методы исследования – иммуносерологические, ПЦР, направленные на выявление и идентификацию респираторных вирусов, “атипичных” и редко встречающихся “типичных” бактериальных возбудителей.

### ***Культуральные методы исследования***

Культуральное исследование крови проводится до начала АБТ, для проведения исследования производится получение двух образцов венозной крови из разных периферических вен. Общие правила получения крови для бактериологического исследования, хранения и транспортировки образцов в микробиологическую лабораторию представлены в Приложении 2.

Для культурального исследования крови предпочтительно использование коммерческих флаконов с питательными средами. При получении образцов необходимо обращать особое внимание на предупреждение их контаминации микроорганизмами,

находящимися на коже пациента и перчатках медицинского персонала с целью снижения риска ложно положительных результатов.

У всех пациентов с продуктивным кашлем, не нуждающихся в ИВЛ, в как можно более ранние сроки с момента госпитализации (желательно до начала АБТ) целесообразно получение образца свободно отделяемой мокроты для культурального исследования. При непродуктивном кашле у пациентов с тяжелой ВП может быть предпринята попытка получения индуцированной мокроты, однако ее целесообразность в каждом конкретном случае должна определяться индивидуально.

В случае интубации и начала ИВЛ для культурального исследования вместо мокроты должен быть получен трахеальный аспират. Правила сбора, хранения и транспортировки респираторных образцов у пациентов с ВП представлены в Приложении 2.

Первый этап исследования мокроты предполагает бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму для оценки ее качества и пригодности для дальнейших исследований. Диагностический критерий качественной мокроты – наличие более 25 сегментоядерных лейкоцитов и не более 10 эпителиальных клеток в поле зрения при просмотре, как минимум, 20 полей зрения (под увеличением X100). При несоответствии критериям качественной мокроты дальнейшее культуральное исследование образца нецелесообразно, так как в этом случае изучаемый материал может быть значительно загрязнен содержимым ротовой полости.

Выявление в мазке большого количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией (ланцетовидных грамположительных диплококков – *S.pneumoniae*; слабо окрашенных грамотрицательных коккобацилл – *H. influenzae* и т.п.) может служить ориентиром для выбора эмпирической АБТ.

Культуральное исследование, предполагающее посев клинических образцов на селективные и дифференциально-диагностические среды и их последующую идентификацию с помощью различных методов (биохимические тесты, время-пролетная масс-спектрометрия) до настоящего времени остается основным методом диагностики ВП, вызванной *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, энтеробактериями, *S.aureus* и *P.aeruginosa*.

При подозрении на ВП, вызванную *S.aureus*, важное значение приобретает не только выделение и идентификация возбудителя, но и определение его чувствительности к оксациллину. Среди фенотипических методов детекции метициллинорезистентности наиболее часто используются тестирование диско-диффузионным методом с диском, содержащим 30 мкг цефокситина или 1 мг оксациллина или скрининг на агаре Мюллера-Хинтона с добавлением 4% NaCl и оксациллина в концентрации 6 мг/л. Для подтверждения

инфицирования MRSA разработаны коммерческие тест-системы, основанные на выявлении в клиническом материале гена *mecA* с помощью ПЦР.

Интерпретация результатов бактериоскопии и культурального исследования мокроты должна проводиться с учетом клинических данных, так как данный образец может быть контаминирован микрофлорой полости рта и верхних дыхательных путей.

При наличии плеврального выпота и условий безопасного проведения плевральной пункции (визуализация на латерограмме свободно смещаемой жидкости с толщиной слоя > 1,0 см) рекомендуется получение образца для бактериологического исследования (Приложение 2).

Фибробронхоскопия с целью получения инвазивных респираторных образцов (бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), биоптаты, полученные путем «защищенной» браш-биопсии) не является рутинным методом этиологической диагностики при ТВП, ее проведение определяется клиническими показаниями. Культуральное исследование инвазивных респираторных образцов целесообразно у пациентов с подозрением на туберкулез, при наличии факторов риска инфицирования редкими и/или трудно выявляемыми другими методами возбудителями (например, *Pneumocystis jirovecii*, грибы), невозможности получения качественных неинвазивных респираторных образцов, неэффективности эмпирической АБТ.

Культуральное исследование респираторных образцов с целью выявления *Legionella* spp., несмотря на 100% специфичность метода, в рутинной практике не рекомендуется, так как является дорогостоящим и трудоемким методом, чувствительность метода существенно варьирует в зависимости от исследуемого материала (низкая при исследовании мокроты) и квалификации персонала.

### ***Некультуральные методы исследования***

Среди некультуральных методов этиологической диагностики ТВП наибольшее значение имеет использование экспресс-тестов для выявления пневмококковой и легионеллезной антигенурии. Их ключевыми преимуществами являются быстрота получения результата, доступность клинического материала для исследования, возможность выполнения после начала АБТ без существенного снижения информативности (в отличие от культурального исследования).

Для экспресс-диагностики ВП, вызванной *S.pneumoniae* наибольшее распространение в РФ получил иммунохроматографический тест, предусматривающий выявление пневмококкового клеточного полисахарида (С-полисахарида) в моче. Данный экспресс-тест демонстрирует приемлемую чувствительность (50-80%) и достаточно высокую специфичность (>90%) при ВП у взрослых по сравнению с культуральными методами.

Его использование рекомендуется всем пациентам с ТВП, особенно при невозможности получения качественного респираторного образца и обследовании пациентов, получавших системную АБТ.

Для некультуральной диагностики ВП, вызванной *L.pneumophila* серогруппы I разработаны иммунохроматографический тест и тест на основе иммуноферментного анализа (ИФА). Чувствительность иммунохроматографического теста для выявления *L.pneumophila* у пациентов с ВП составляет 70-95% (выше при тяжелом течении заболевания), специфичность достигает 95%.

Использование теста на легионеллезную антигенурию рекомендуется всем пациентам с тяжелой ВП. Отрицательный тест не исключает окончательно диагноза легионеллезной пневмонии, так как он не валидирован для выявления *L.pneumophila* других серогрупп и легионелл других видов. Однако, по данным эпидемиологических исследований, на долю *L.pneumophila* серогруппы I приходится не менее 80% случаев внебольничного легионеллеза.

Пневмококковый и легионеллезный иммунохроматографические экспресс-тесты остаются положительными в течение нескольких недель после перенесенного эпизода ВП, поэтому они имеют диагностическую ценность только при наличии клинических проявлений заболевания.

ПЦР не входит в стандарт диагностики легионеллезной ВП, но может быть рекомендована для исследования инвазивных респираторных образцов у больных с иммунодефицитом при подозрении на инфицирование другими видами *Legionella* spp. (не *L.pneumophila*), либо *L.pneumophila*, не относящимися к серогруппе I.

Для диагностики ВП, вызванной *M.pneumoniae* и *C.pneumoniae*, применяется ПЦР и ее модификации, в частности ПЦР в реальном времени (ПЦР-РТ) и серологические методы исследования. Для выявления *M.pneumoniae* и *C.pneumoniae* методом ПЦР предпочтительно исследовать клинический материал из нижних дыхательных путей (мокрота, БАЛ, аспират из трахеи), при невозможности их получения можно исследовать объединенный мазок из носоглотки и задней стенки глотки. В настоящее время в РФ доступны мультиплексные тест-системы, предполагающие одновременное выявление в исследуемом материале ДНК *M.pneumoniae* и *C.pneumoniae*.

**Рутинное использование методов этиологической диагностики “атипичных” бактериальных возбудителей при тяжелой ВП, за исключением экспресс-теста на легионеллезную антигенурию, не рекомендуется.** Целесообразность их выполнения должна определяться клиническими показаниями для конкретного пациента и/или эпидемиологической обстановкой в регионе/ЛПУ.

Современные методы обнаружения респираторных вирусов основаны на выявлении РНК/ДНК возбудителей с помощью ПЦР и антигенов методами иммунохроматографии, ИФА, иммунофлюоресценции. Методы по обнаружению специфических антител в сыворотке крови (реакция связывания комплемента, реакция торможения гемагглютинации, ИФА и др.) сохраняют значение в основном для ретроспективной диагностики, культуральное исследование с целью выявления и идентификации респираторных вирусов рутинно не проводится.

С точки зрения выбора режима АМП наибольшее клиническое значение при тяжелой ВП имеет ранняя диагностика вирусов гриппа, основным методом идентификации которых в настоящее время является ПЦР и ее модификации. Существующие тест-системы позволяют выявлять вирусы гриппа А и В, дают возможность определения субтипа вирусов гриппа А, например, пандемического варианта А/Н1N1pdm2009 и высоко патогенного вируса гриппа птиц А/Н5N.

**Обследование на грипп должно проводиться всем пациентам с тяжелой ВП во время эпидемии гриппа в регионе, либо при наличии клинических или эпидемиологических данных, свидетельствующих о возможном инфицировании.**

В качестве клинического материала при подозрении на грипп предпочтительнее использовать мокроту или инвазивные респираторные образцы (БАЛ, трахеальный аспират), при невозможности их получения - мазки из носоглотки и задней стенки глотки; наибольшей чувствительности удастся добиться при комбинации мазков из обоих локусов. В последние годы появились экспресс-тесты для выявления антигенов гриппа А и В в респираторных образцах, основанные на ИФА или иммунохроматографическом методе. Их основным преимуществом является возможность выполнения “у постели больного” и быстрота получения результата. Однако, они характеризуются вариабельной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем могут использоваться только в качестве скрининговых тестов с необходимостью дальнейшего подтверждения результатов исследования более точными методами, в частности ПЦР.

В РФ доступны мультиплексные ПЦР тест-системы, предусматривающие одновременное выявление РНК/ДНК нескольких респираторных вирусов, в частности, РС-вируса, метапневмовируса и бокавируса человека, вирусов парагриппа, аденовирусов, коронавирусов, риновирусов.

## **11. Дифференциальная диагностика**

Дифференциальная диагностика ТВП – одна из ведущих проблем пульмонологии и внутренних болезней. Это подтверждается высоким уровнем объективных ошибок при распознавании пневмонии даже в случае заболевания с четко очерченной клинико-

рентгенологической симптоматикой. Расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов при крупозной пневмонии в крупных городах РФ достигает 25%.

**ТВП приходится дифференцировать более чем со 100 заболеваниями различной этиологии.** Принимая во внимание многообразие клинических синдромов, ТВП может включаться в дифференциально-диагностический поиск даже при «остром животе» и подозрении на острое нарушение мозгового кровообращения. Однако, наиболее часто дифференциальный диагноз ТВП проводится со следующими заболеваниями:

- Инфаркт миокарда.
- Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).
- Спонтанный пневмоторакс.
- Бронхиальная астма/обострение ХОБЛ.

## **12. Общие рекомендации по ведению пациентов**

Лечение пациентов с ТВП должно осуществляться в условиях ОРИТ. Помимо сбора анамнеза и физического обследования, диагностический минимум должен включать лабораторные и инструментальные исследования, позволяющие установить диагноз ВП, оценить степень выраженности ДН и стратегию респираторной поддержки, выявить наличие ПОН, определить прогноз. Неотъемлемой частью диагностического алгоритма является выполнение исследований, направленных на установление этиологии ТВП.

**К обязательным исследованиям при ТВП относятся:**

- рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях;
- пульсоксиметрия, при  $Sp(a)O_2 < 90\%$  - исследование газов артериальной крови ( $PO_2$ ,  $PCO_2$ , pH, бикарбонаты);
- развернутый общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы;
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин);
- электрокардиографическое исследование в стандартных отведениях;
- микробиологические исследования:
  - бактериологическое исследование респираторного образца;
  - бактериологическое исследование крови;
  - экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии;
  - исследование респираторного образца на грипп методом ПЦР (во время эпидемии в регионе, наличии клинических и/или эпидемиологических данных).



**Таблица 9. Дифференциальная диагностика ТВП и инфаркта миокарда**

Признак	ТВП	Инфаркт миокарда
Анамнез	Часто резкое начало, накануне заболевания - переохлаждение, ОРВИ	Стенокардия, нередко признаки нестабильности незадолго до инфаркта (учащение приступов, появление их при меньшей нагрузке, увеличение потребности в нитратах)
Лихорадка	Характерный признак у большинства больных	Как правило, нехарактерна. Наблюдается при крупноочаговых формах на 2-3 день заболевания.
Характеристика болевого синдрома	Может отсутствовать. Появляется при наличии сухого плеврита. Сопряжённость боли с актом дыхания.	Волнообразное нарастание с локализацией (при «типичном» варианте) за грудиной. Может быть иррадиация (чаще в левую руку, челюсть, под левую лопатку), холодный липкий пот. Нехарактерна связь с дыханием. В 10-25% нет болевого синдрома.
Показатели АД	Стойко снижаются по мере прогрессирования заболевания (проявление септического шока).	Нестабильность АД. Ангинозный статус сопровождается или сменяется гипотонией, кардиогенным шоком.
Данные физического обследования	При осмотре может отмечаться асимметричная экскурсия грудной клетки, усиление голосового дрожания на стороне поражения Притупление перкуторного звука над областью инфильтрации или жидкости. Аускультативно возможно появление крепитации и влажных хрипов.	Варьируют от полной нормы до выраженных отклонений (расширение верхушечного толчка, появление 3 и 4 тона, ослабление тонов, появление влажных хрипов в легких и др.).
Рентгенологическая картина	Инфильтрация, может присутствовать вовлечение корней легких на стороне поражения.	Может быть неизменной! При развитии отека –расширение корней; застой по малому кругу; кардиомегалия за счёт левого желудочка.
ЭКГ	Тахикардия, неспецифические изменения сердечной мышцы.	Закономерная динамика и сроки. Признаки некроза мышцы сердца.
ЭхоКГ	При прогрессирующей дыхательной недостаточности- дилатация и перегрузка правых отделов сердца, лёгочная гипертензия.	Гипо- или акинез стенки левого желудочка в области инфаркта.
Биохимические маркеры	Повышение в зависимости от характера проявлений полиорганной недостаточности.	Повышен уровень тропонинов I и T, КФК, КФК-МВ, ЛДГ, АСТ.
Изменение картины гемограммы	Анемия, лейкоцитоз или лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, высокие показатели СОЭ.	Наклонность к эритроцитозу, «ножницы» между лейкоцитозом и СОЭ (лейкоцитоз с первых часов до 3-6 сут., по мере снижения которого с 3-4 сут. отмечается ускорение СОЭ, которая может быть повышенной до 1-2 нед.).

**Таблица 10. Дифференциальная диагностика ТВП, астматического статуса и пневмоторакса**

Признаки	ТВП	Астматический статус	Пневмоторакс
Клинический фон	Может быть неотягощен.	Бронхиальная астма в анамнезе; передозировка бета <sub>2</sub> -агонистов; неадекватная стероидная терапия или синдром отмены; экспозиция аллергена.	Локальные изменения в лёгких после специфических и неспецифических воспалительных заболеваний, буллёзная эмфизема, травма, кистозная гипоплазия и т.д. Астеническая конституция.
Характер морфологических изменений	Очагово-сливное бактериальное воспаление. Может быть деструкция, плеврит.	Закупорка бронхиол слизью, спазм, отек.	Дефекты плевры (разрыв).
Положение больного	Горизонтальное, чаще на больном боку.	Сидячее, полусидячее.	Сидячее, полусидячее.
Боль в груди	Не обязательный признак.	Зачастую нет (возможно чувство стеснения в груди; мышечные боли).	Всегда!
Удушье	Может отсутствовать.	Есть экспираторное.	Есть при напряжённом пневмотораксе.
Цианоз	Крайне редко.	Может быть тёплый, диффузный.	Может быть.
АД	Стойко снижаются по мере прогрессирования заболевания (проявление септического шока).	Норма или повышено.	Снижено.
Данные физического обследования	При осмотре может отмечаться асимметричная экскурсия грудной клетки, усиление голосового дрожания на стороне поражения. Притупление перкуторного звука над областью инфильтрации или жидкости. Аускультативно возможно появление крепитации и влажных хрипов.	Эмфизематозная грудная клетка, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, коробочный перкуторный звук над лёгкими, свистящие хрипы (в крайне тяжёлых случаях – немое лёгкое).	Ассиметрия грудной клетки (выбухание поражённой половины), ослабление голосового дрожания на стороне поражения, тимпатический перкуторный звук, ослабление дыхания.
Рентгенологическая картина	Инфильтрация, участки деструкции	Острая эмфизема, низкое стояние купола диафрагмы с обеих сторон.	Отсутствие лёгочного рисунка, коллабированное лёгкое, смещение средостения в противоположную сторону, уплощение купола диафрагмы на стороне поражения.

**Таблица 11. Дифференциальная диагностика ТВП и ТЭЛА**

Признак	ТВП	ТЭЛА
Клинический фон	Может быть неотягощен.	Флеботромбоз, хронический тромбофлебит, послеоперационный период, сердечно-сосудистая патология, онкологическое заболевание, длительный постельный режим, гиподинамия.
Характер морфологических изменений	Очагово-сливное бактериальное воспаление. Может быть деструкция, плеврит	Окклюзия тромбом ветвей лёгочной артерии.
Боль в груди	Может отсутствовать	Часто
Удушье	Крайне редко	Есть периодически; может нарастать; инспираторное.
Данные физического обследования	При осмотре может отмечаться асимметричная экскурсия грудной клетки, усиление голосового дрожания на стороне поражения, притупление перкуторного звука над областью инфильтрации или жидкости. Аускультативно возможно появление крепитации и влажных хрипов.	Признаки острого лёгочного сердца; со стороны лёгких в первые дни (до развития инфаркта лёгкого) зачастую нет никаких изменений.
Рентгенологическая картина	Инфильтрация, участки деструкции.	Выбухание лёгочного конуса, зоны олигемии, дисковидные ателектазы, фокусы уплотнения, реакция плевры.

В качестве дополнительных инструментальных методов у пациентов с ТВП могут выполняться КТ и УЗИ органов грудной полости, фибробронхоскопия; при наличии плеврального выпота - плевральная пункция и последующее цитологическое, биохимическое и микробиологическое исследование плевральной жидкости.

Учитывая разнообразие возможных клинических сценариев, в том числе необходимость дифференциальной диагностики ТВП с разными по этиологии и патогенезу заболеваниями, выявления и оценки степени выраженности декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний, конкретный объем лабораторного и инструментального обследования должен определяться для каждого пациента индивидуально.

Определенный интерес среди лабораторных методов при ТВП представляет исследование биомаркеров воспаления, в частности, количественное определение прокальцитонина. Уровень прокальцитонина коррелирует с тяжестью состояния пациентов с ВП, прогнозом и этиологией (выше при бактериальной инфекции по сравнению с инфицированием респираторными вирусами).

**Всем пациентам с ТВП показано назначение системных АМП и адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются другие фармакологические методы лечения - системные ГКС, иммуноглобулины, респираторная поддержка.**

С целью профилактики системных тромбоэмболий при ТВП показано назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина, для профилактики стрессовых язв используются антисекреторные препараты; рекомендуется ранний перевод пациентов на энтеральное питание.

### 13. Антимикробная терапия

#### Характеристика основных классов АМП

##### 1. Антибактериальные препараты

##### *β-лактамы антибиотики*

β-лактамным антибиотикам принадлежит ведущая роль в лечении тяжелой ВП, что обусловлено их мощным бактерицидным действием в отношении ряда ключевых возбудителей ВП, в первую очередь *S.pneumoniae*, низкой токсичностью, многолетним опытом эффективного и безопасного применения. Несмотря на рост МПК пенициллина для *S.pneumoniae*, при адекватном дозировании препарат сохраняет высокую эффективность в отношении подавляющего большинства клинических изолятов данного возбудителя.

Ампициллин, помимо высокой активности в отношении *S.pneumoniae*, действует на штаммы *H.influenzae*, не продуцирующие β-лактамазы. Преимуществом ингибиторозащищенных аминопенициллинов является активность в отношении β-лактамазопродуцирующих штаммов *H.influenzae*, метициллиночувствительных *S.aureus*, энтеробактерий и неспорообразующих анаэробов, продуцирующих чувствительные к ингибиторам β-лактамазы. Оксациллин может назначаться при ВП, вызванной метициллиночувствительным *S.aureus*.

Среди цефалоспоринов ключевыми препаратами для эмпирической терапии тяжелой ВП являются цефотаксим и цефтриаксон, которые сохраняют активность в отношении большинства штаммов *S.pneumoniae*, характеризуются высокой активностью против *H.influenzae* и ряда энтеробактерий. Важным фармакокинетическим преимуществом цефтриаксона является длительный период полувыведения, позволяющий вводить его однократно в сутки. Одним из недостатков цефалоспоринов III поколения является низкая природная активность в отношении *S.aureus*.

Цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам), а также цефепим используются при инфицировании *P.aeruginosa*; цефазолин может назначаться при ВП, вызванной метициллиночувствительным *S.aureus*.

В 2012 г. в РФ для лечения ВП у взрослых зарегистрирован новый цефалоспорин из группы антиMRSA цефемов - цеftarолин. Ключевыми преимуществами препарата является высокая активность в отношении *S.pneumoniae*, в т.ч. изолятов, резистентных к аминопенициллинам, цефтриаксону, макролидам и фторхинолонам, а также действие на MRSA. По клинической и микробиологической эффективности у госпитализированных

пациентов с ВП, нуждающихся в парентеральной АБТ, препарат не уступал цефтриаксону, а у пациентов с пневмококковой ВП превосходил последний. Как и “классические” цефалоспорины III поколения, препарат не действует на неферментирующие микроорганизмы, в т.ч. *P.aeruginosa* и энтеробактерии, вырабатывающие БЛРС.

Среди карбапенемов ключевое место в режимах эмпирической АБТ ВП принадлежит эртапенему, обладающему высокой активностью в отношении большинства “типичных” бактериальных возбудителей, за исключением MRSA и *P.aeruginosa*. Имипенем и меропенем являются препаратами выбора при подозрении на инфицирование *P.aeruginosa*. Все карбапенемы могут использоваться у пациентов с факторами риска аспирации, данная группа АМП сохраняет активность против БЛРС-продуцирующих энтеробактерий.

Для всех β-лактамов характерно отсутствие клинически значимой активности в отношении “атипичных” бактериальных возбудителей (*L.pneumophila*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*).

#### Макролиды

Основным преимуществом макролидов при лечении пациентов с тяжелой ВП является высокая активность в отношении “атипичных” микроорганизмов, в первую очередь *L.pneumophila*. Макролиды используются при лечении легионеллезной пневмонии, являются препаратами выбора при ВП, вызванной *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *C. psittaci*.

Необходимо отметить, что применение макролидов в комбинации с β-лактамами улучшает прогноз при тяжелой ВП, включая пациентов с пневмококковой бактериемией, что может быть связано с наличием у макролидов дополнительных неантимикробных эффектов (противовоспалительная, иммуномодулирующая активность). В нескольких наблюдательных исследованиях и основанном на их результатах метаанализе у пациентов с ВП, находящихся в критическом состоянии комбинация β-лактамового АМП с макролидом обеспечивала лучший прогноз в сравнении с комбинацией β-лактама + фторхинолон.

Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) хорошо проникают в бронхиальный секрет и легочную ткань, создавая в них концентрации, превышающие таковые в сыворотке крови, характеризуются благоприятным профилем безопасности и отсутствием перекрестной аллергии с β-лактамовыми антибиотиками.

## Фторхинолоны

Среди препаратов данной группы наибольшее значение при тяжелой ВП имеют респираторные фторхинолоны – моксифлоксацин и левофлоксацин, которые активны в отношении большинства ключевых возбудителей, включая *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, энтеробактерии, метициллиночувствительные *S.aureus* (MSSA), “атипичные” бактериальные патогены. Необходимо отметить, что у препаратов есть ряд особенностей – в частности, моксифлоксацин обладает более высокой активностью в отношении *S.pneumoniae*, неспорообразующих анаэробов, левофлоксацин активнее против *P.aeruginosa*.

Хорошие микробиологические характеристики препаратов сочетаются с благоприятными фармакокинетическими параметрами (длительный период полувыведения, высокие концентрации в бронхиальном секрете и легочной ткани).

Левофлоксацин и моксифлоксацин в комбинации с цефалоспорином III поколения являются альтернативным режимом эмпирической терапии тяжелой ВП. Следует отметить, что эффективность монотерапии респираторными фторхинолонами у госпитализированных пациентов, нуждающихся в парентеральной АБТ, изучалась в ряде клинических исследований. В частности, в наиболее крупном исследовании MOTIV у госпитализированных пациентов, относящихся к III-V классам риска по шкале PORT, моксифлоксацин по клинической и микробиологической эффективности не уступал комбинации левофлоксацина с цефтриаксоном. Однако, в данное исследование не включались пациенты с ВП, находящиеся в критическом состоянии, нуждающиеся в ИВЛ и назначении вазопрессоров. В связи с этим возможность рутинного использования респираторных фторхинолонов в монотерапии при тяжелой ВП требует дополнительного изучения.

Фторхинолоны являются препаратами выбора при болезни Легионеров, наряду с макролидами могут использоваться при лечении ВП, вызванной *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *C.psittaci*. Ципрофлоксацин применяется у пациентов с факторами риска/подтвержденным инфицированием *P.aeruginosa*.

## Препараты других групп

Среди аминогликозидов у пациентов с тяжелой ВП определенное значение имеют препараты II-III поколения (амикацин, гентамицин и др.), обладающие значимой активностью против неферментирующих микроорганизмов (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). Следует отметить, что аминогликозиды не активны в отношении *S.pneumoniae*, создают низкие концентрации в бронхиальном секрете и мокроте, для них характерно развитие ряда серьезных НЛР (нефро-и ототоксическое действие, нервно-мышечная

блокада). В связи с этим показания к применению данной группы ЛС у пациентов с тяжелой ВП должны быть строго ограничены – они могут назначаться как компонент эмпирической терапии у пациентов с факторами риска инфицирования *P.aeruginosa*, либо использоваться для этиотропной терапии инфекций, вызванных *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. (также в комбинации с  $\beta$ -лактамами или фторхинолонами).

Ванкомицин характеризуется высокой активностью в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, в первую очередь MRSA и *S.pneumoniae*, с чем связаны основные возможности применения препарата у пациентов с тяжелой ВП. Препарат может назначаться пациентам с предполагаемым или подтвержденным инфицированием MRSA, а также использоваться у пациентов с пневмококковой пневмонией, вызванной полирезистентными *S.pneumoniae*. Следует отметить, что ванкомицин отличается вариабельная фармакокинетика, его применение должно сопровождаться проведением терапевтического лекарственного мониторинга; в случае инфицирования изолятами *S.aureus* с МПК  $\geq 1,5$  мкг/мл возрастает риск клинической неудачи при стандартном режиме дозирования.

Линезолид является единственным доступным в настоящее время в клинической практике оксазолидиноном. Основное клиническое значение препарата при тяжелой ВП, как и ванкомицина, связано с высокой активностью в отношении *S.pneumoniae* (в т.ч. ППП) и MRSA. Наряду с ванкомицином линезолид может использоваться у пациентов с пневмококковой пневмонией, включая случаи инфицирования ППП, а также назначаться пациентам с MRSA-инфекцией. Преимуществами линезолида в случае инфицирования MRSA по сравнению с ванкомицином является меньший риск нефротоксического эффекта, более предсказуемая фармакокинетика, а также наличие пероральной ЛФ с высокой биодоступностью, что позволяет использовать препарат в режиме ступенчатой терапии.

Линкозамиды (в первую очередь клиндамицин) могут использоваться при подтвержденном инфицировании MSSA, а также предполагаемой аспирации (в составе комбинированной терапии); альтернативой клиндамицину при аспирационной ВП может быть метронидазол. Сравнительная активность антибактериальных препаратов в отношении ключевых бактериальных возбудителей тяжелой ВП представлена в таблице 12.

## **II. Противовирусные препараты**

Среди противовирусных препаратов наибольшее клиническое значение при тяжелой ВП принадлежит ингибиторам нейраминидазы – оселтамивиру и занамивиру, обладающих высокой активностью в отношении вирусов гриппа А и Б.



Использование ингибиторов нейраминидазы критически больным пациентам, инфицированным вирусами гриппа улучшает прогноз, а также сокращает продолжительность выделения вируса, причем эффективность препаратов выше при их раннем назначении ( $\leq 48$  ч с момента появления симптомов). Среди циркулирующих в настоящее время вирусов гриппа А (H3N2, H1N1pdm2009) устойчивые к оселтамивиру штаммы встречаются редко, все они сохраняют чувствительность к занамивиру.

Оселтамивир и занамивир обладают сопоставимой эффективностью при гриппе, однако у критически больных пациентов, нуждающихся в ИВЛ препаратом выбора является выпускающийся в пероральной лекарственной форме оселтамивир. Занамивир также должен с осторожностью применяться у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой ввиду потенциального риска усиления бронхообструкции.

**Таблица 12. Активность различных антибиотиков в отношении ключевых возбудителей тяжелой ВП**

Название АМП	<i>S. pneumoniae</i> (ПЧП)	<i>S. pneumoniae</i> (ППП)	<i>H. influenzae</i>	<i>Legionella</i> spp.	<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	<i>Enterobac- teriaceae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Анаэробы <sup>1</sup>
Бензилпенициллин	+++	0	+	0	0	0	0	0	+
Аминопенициллины	+++	++	++	0	0	0	0	0	+
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	+++	++	+++	0	+++	0	+	0	+++
Пиперациллин/тазобактам	+++	0	+++	0	+++	0	+++	+++	+++
Оксациллин	+	0	0	0	+++	0	0	0	0
Цефотаксим, цефтриаксон	+++	++	+++	0	+	0	++	0	+
Цефтазидим	+	0	+++	0	0	0	++	+++	+
Цефоперазон/сульбактам	+	0	+++	0	0	0	+++	++	++
Цефепим	+++	++	+++	0	+++	0	++	+++	+
Цефтаролин	+++	+++	+++	0	+++	++	++	0	0
Эртапенем	+++	++	+++	0	++	0	+++	0	+++
Имипенем, меропенем	+++	++	+++	0	+++	0	+++	+++	+++
Макролиды	++	+	+	+++	++	0	0	0	0
Моксифлоксацин	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	+	++
Левифлоксацин	++	++	+++	+++	++	+	++	++	0
Ципрофлоксацин	+	+	+++	+++	+	0	+++	+++	0
Ванкомицин	++	++	0	0	++	+++	0	0	0
Линезолид	+++	+++	+	0	+++	+++	0	0	0
Аминогликозиды II-III	0	0	+	0	+	0	+++	++	0
Клиндамицин	++	+	+	0	+++	+	0	0	+++

Примечание: +++ высокая активность, подтверждённая клиническими данными, может быть препаратом выбора; ++ активность, подтверждённая клиническими данными, может быть препаратом альтернативы, + низкая активность АМП; 0 отсутствие клинически значимой активности (в некоторых случаях активность только *in vitro*);

<sup>1</sup> при отсутствии активности против грам(-) анаэробов препарат расценивается как неактивный

## **Выбор режимов эмпирической АМТ тяжелой ВП**

**При ТВП назначение антибиотиков должно быть неотложным; отсрочка с началом АБТ на 4 ч и более существенно ухудшает прогноз. В случае развития септического шока это время целесообразно сократить до 1 ч.**

Стартовая АБТ тяжелой ВП предполагает внутривенное введение АМП, т.к. данный путь доставки обеспечивает наиболее высокую и предсказуемую биодоступность, не зависящую от полноты и скорости всасывания препаратов в ЖКТ. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии.

**Выбор режима эмпирической АМТ тяжелой ВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *P.aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа – таблица 13.**

У пациентов без факторов риска эмпирическая АБТ предусматривает назначение препаратов, активных в отношении наиболее вероятных “типичных” бактериальных возбудителей (в первую очередь *S.pneumoniae*) и *L.pneumophila*. Препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, ингибиторозащищенные аминопенициллины или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения.

Указанные выше режимы терапии в целом характеризуются сопоставимой эффективностью, выбор конкретного β-лактама может определяться рядом дополнительных факторов – сопутствующими заболеваниями, наличием препаратов в ЛПУ, затратной эффективностью. В регионах с более высокой распространенностью ПРП, при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП предпочтение следует отдавать цефтаролину. У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, обитателей домов престарелых определенными преимуществами может обладать эртапенем. При развитии ВП у пациентов с гриппом предпочтительны ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефтаролин, цефепим в силу их более высокой антистафилококковой активности.

Альтернативным режимом эмпирической АБТ тяжелой ВП без дополнительных факторов риска является комбинация респираторного фторхинолона (моксифлоксацин, левофлоксацин) с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Имеются данные отдельных клинических исследований о сопоставимой эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами с комбинированной терапией (β-лактамный антибиотик + макролид, β-лактамный антибиотик + фторхинолон)

у пациентов с тяжелой ВП. Однако, подобные исследования немногочисленны, большая часть из них носила нерандомизированный характер, либо не включала наиболее тяжелых пациентов, поэтому более надежной, особенно у больных, находящихся в критическом состоянии (интубация, септический шок) остается комбинированная АБТ.

У лиц с факторами риска инфицирования *P.aeruginosa* препаратами выбора являются  $\beta$ -лактамы АБП с антисинегнойной активностью (пиперацillin/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании цiproфлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе;  $\beta$ -лактамы с антисинегнойной активностью могут комбинироваться с аминогликозидами II-III поколения и макролидами, либо респираторными фторхинолонами – таблица 13.

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторозащищенные  $\beta$ -лактамы, карбапенемы, либо комбинация цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом.

Рутинное назначение препаратов, активных в отношении MRSA (ванкомицин, линезолид) в режимах эмпирической АБТ ТВП не рекомендуется ввиду ожидаемой низкой распространенности возбудителя в РФ.

**В дополнение к АБП у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, рекомендуется назначение ингибиторов нейраминидазы. Противовирусные препараты могут назначаться эмпирически пациентам с ВП, находящимся в критическом состоянии в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе (терапию целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на грипп методом ПЦР).**

### **Рекомендации по этиотропной АМТ тяжелой ВП**

Рекомендации по выбору АМП в случае выявления конкретного возбудителя ТВП представлены в таблице 14. Следует отметить, что, несмотря на эмпирический выбор АМП для стартовой терапии, у пациентов с ТВП должны быть предприняты максимальные усилия, направленные на установление этиологии ВП с последующей де-эскалацией АМТ и назначением препаратов, наиболее активных в отношении выявленного возбудителя.

### **Оценка эффективности стартового режима АБТ**

**Первоначальная оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48-72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, ДН и ПОН. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и**

интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, АБТ расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо пересмотреть выбранный режим АБТ.

При неэффективности АБТ на втором этапе необходимо провести обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ВП и проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований.

**При положительной динамике следует рассмотреть возможность перевода пациента на пероральные АБП в рамках ступенчатой терапии.** Ступенчатая АБТ предполагает двухэтапное применение АБП, при котором терапия начинается с внутривенного введения антибиотика с последующим переходом на пероральный прием того же препарата, либо АБП с сходным спектром активности и механизмом действия. Переход осуществляется сразу после стабилизации клинического состояния пациента.

Цель ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной АБТ, что обеспечивает сокращение сроков пребывания пациента в стационаре и риска осложнений, уменьшение стоимости лечения при сохранении высокой клинической эффективности. Оптимальным вариантом ступенчатой АБТ является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же АБП. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам. Важнейшим критерием выбора АБП для второго этапа ступенчатой терапии является высокая и предсказуемая биодоступность при приеме внутрь.

Для ступенчатой терапии можно использовать следующие АБП: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, левофлоксацин, моксифлоксацин, кларитромицин, азитромицин, линезолид, клиндамицин. Для некоторых АБП, не имеющих ЛФ для перорального применения, возможна замена на близкие по антимикробному спектру препараты (например, цефотаксим, цефтриаксон → амоксициллин/клавуланат).

**Переход с парентерального на пероральный режим АБТ должен осуществляться при стабилизации гемодинамических показателей пациента, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов и признаков ТВП.**

При принятии решения о переводе на пероральный прием АБП целесообразно использовать следующие критерии:

- снижение температуры тела до субфебрильных цифр ( $<37,5^{\circ}\text{C}$ ) при двух измерениях с интервалом 8 ч;

- уменьшение выраженности одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика со стороны других симптомов и признаков заболевания;
- отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ;
- согласие (настроенность) пациента на пероральное лечение.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения АБП появляется в среднем через 2-4 дня с момента начала лечения.

**Таблица 13. Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП**

<b>1. Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i><sup>1</sup> и аспирации</b>
Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в
<b>2. Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i><sup>1</sup></b>
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в <sup>2</sup> или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II-III поколения <sup>3</sup> в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II-III поколения <sup>3</sup> в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в
<b>3. Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией</b>
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в
При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться оселтамивир <sup>4</sup> внутрь или занамибир ингаляционно
<sup>1</sup> длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП <sup>2</sup> левофлоксацин назначается в дозе 500 мг/2 раза в сутки <sup>3</sup> могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных / локальных данных чувствительности <i>P. aeruginosa</i> <sup>4</sup> у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать оселтамивиру

## Продолжительность АБТ

**Оптимальная продолжительность применения АБП при ТВП до настоящего времени не определена.** Метаанализ исследований, оценивавший исходы лечения у пациентов с ВП относительно коротким (<7 дней) и более длительным (>7 дней) курсом

АБТ не выявил различий между группами, однако в него не включались пациенты, госпитализированные в ОРИТ.

Выбор оптимальной продолжительности АБТ у пациентов с ВП зависит от различных факторов – возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, наличия осложнений, скорости “ответа” на стартовую АБТ, характеристик назначенного АБП, выявляемых возбудителей.

**По мнению экспертов, при ТВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней.** Более длительные курсы АБТ (14-21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S.aureus*, *Legionella* spp., неферментирующие микроорганизмы (*P.aeruginosa* и др.). **Длительность применения противовирусных препаратов (оселтамивир, занамивир) обычно составляет 5-10 дней.** При решении вопроса об отмене АМП рекомендуется руководствоваться следующими критериями:

- температура тела  $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$ ;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (ЧДД < 20 в мин);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов <80%, “юных” форм <6%;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме ОГК (при ее выполнении в указанные сроки).

**Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее модификации.** В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография органов грудной полости не является критерием для отмены АБП, а сохраняющаяся инфильтрация – показанием к продолжению АБТ у пациентов с положительной клинической динамикой.

Однако, в случае длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматики необходимо провести дифференциальную диагностику ТВП с другими заболеваниями (см. раздел 15). Рекомендации по режимам дозирования АБП при тяжелой ВП представлены в Приложении 3.

**Таблица 14. Рекомендации по этиотропной АБТ ТВП при инфицировании наиболее частыми возбудителями**

Возбудитель	Препараты выбора <sup>1</sup>	Альтернативные препараты <sup>1</sup>
<i>S.pneumoniae</i> пенициллин-чувствительные штаммы	Ампициллин	ЦС: - Цефотаксим - Цефтаролин - Цефтриаксон ФХ: - Левофлоксацин - Моксифлоксацин
<i>S.pneumoniae</i> пенициллинорезистентные штаммы	ЦС: - Цефотаксим - Цефтаролин - Цефтриаксон ФХ: - Моксифлоксацин - Левофлоксацин	Ванкомицин Линезолид
<i>H.influenzae</i>	ИЗП: - Амоксициллин/клавуланат - Ампициллин/сульбактам ЦС: - Цефепим - Цефотаксим - Цефтаролин - Цефтриаксон ФХ: - Левофлоксацин - Моксифлоксацин	Карбапенемы: - Имипенем - Меропенем - Эртапенем
<i>S.aureus</i> метициллин-чувствительные штаммы	Оксациллин ИЗП: - Амоксициллин/клавуланат - Ампициллин/сульбактам	ФХ: - Левофлоксацин - Моксифлоксацин Линезолид
<i>S.aureus</i> метициллино-резистентные штаммы	Линезолид	Ванкомицин Цефтаролин <sup>2</sup>
<i>Legionella</i> spp.	Левофлоксацин ± Рифампицин Азитромицин ± Рифампицин	Доксициклин ± Рифампицин
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС -)	ЦС: - Цефепим - Цефотаксим - Цефтаролин - Цефтриаксон	Карбапенемы: - Имипенем - Меропенем - Эртапенем ФХ: - Левофлоксацин - Моксифлоксацин - Офлоксацин - Ципрофлоксацин ИЗП: - Амоксициллин/клавуланат - Ампициллин/сульбактам



**Таблица 14. Рекомендации по этиотропной АБТ ТВП при инфицировании наиболее частыми возбудителями (продолжение)**

Возбудитель	Препараты выбора <sup>1</sup>	Альтернативные препараты <sup>1</sup>
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС +)	Карбапенемы: - Имипенем - Меропенем - Эртапенем	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам
<i>P.aeruginosa</i>	Карбапенемы: - Имипенем - Меропенем ЦС: - Цефепим - Цефтазидим Пиперациллин/тазобактам Ципрофлоксацин ± АГ: - Амикацин - Гентамицин - Тобрамицин	
<i>S.burnetii</i>	Доксициклин	Моксифлоксацин Левифлоксацин

*Примечание:* АГ – аминогликозиды, ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины, ФХ – фторхинолоны, ЦС – цефалоспорины.

<sup>1</sup> для всех препаратов путь введения только внутривенный; <sup>2</sup> только при подтвержденной чувствительности возбудителя

## **14. Неантимикробная терапия**

Необходимость поиска новых подходов к лечению ТВП обусловлена высокой летальностью в данной группе пациентов несмотря на адекватную АБТ, которая ассоциируется, прежде всего, с наличием в исходном состоянии СШ и ПОН.

Обоснованность применения определённых ЛС в качестве адъювантной терапии определяется пониманием механизмов реализации системного воспаления у пациентов с ТВП, осложненной сепсисом.

У пациентов с клиническими проявлениями системной воспалительной реакции (СВР) в острую фазу болезни в системном кровотоке регистрируется повышение уровня провоспалительных медиаторов, в первую очередь фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкинов (ИЛ) -1,6, 8.

Формирование органной дисфункции на фоне персистенции СВР сопровождается дальнейшим повышением уровня провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-8 и др.). Рост содержания ключевых противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 не компенсирует «воспалительный натиск» и не в состоянии адекватно поддержать баланс в системе воспаление – противовоспаление. Нарастание медиаторного воспалительного ответа совпадает с повышением тяжести органной дисфункции и увеличением риска неблагоприятного прогноза.

Наряду с гистогормонами значимая роль в поддержании СВР и формирования синдрома ПОН принадлежит молекулам, образующимся в результате тканевого повреждения, таким как HMGB1- high mobility group box protein, HSP- heat shock protein и др.

**Среди ЛС, относящихся к адъювантной терапии ТВП, наибольший интерес в настоящее время представляют системные ГКС, внутривенные иммуноглобулины (ИГ), некоторые иммуностимуляторы. Среди перспективных ЛС можно рассматривать группу статинов и препараты селена.**

### ***Глюкокортикостероиды***

Целесообразность назначения ГКС рассматривается в первую очередь при ТВП, осложненной СШ. При прогрессирующем системном воспалении, возникшем в результате инфекции и сопровождающемся развитием органных нарушений, ГКС способствуют ограничению его деструктивного влияния с помощью геномных и негеномных эффектов. С негеномным действием ГКС связано уменьшение агрегации тромбоцитов и уровня молекул эндотелиальной адгезии в крови. Геномное действие в зависимости от конечного эффекта подразделяют на репрессивное и активирующее. Репрессивное заключается в торможении синтеза и секреции провоспалительных медиаторов, активирующее – в

увеличении субпопуляция моноцитов с противовоспалительными свойствами, которые быстро проникают в ткани, охваченные воспалением.

Среди ГКС в терапии СШ предпочтение отдается гидрокортизону. Выбор данного ЛС обусловлен тем, что, наряду с общими эффектами, гидрокортизон является синтетическим аналогом кортизола, которому принадлежит ключевая роль в поддержание естественной адаптивной реакции на стресс, регуляции сосудистого тонуса и поддержании целостности эндотелия. Оптимизация гемодинамики под влиянием низких доз гидрокортизона связана с задержкой натрия и воды, восстановлением чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов к катехоламинам. На фоне применения гидрокортизона наступает репрессия генов кодирующих синтез ионизированной NO-синтазы (iNOS) и снижение содержания монооксида азота. В наибольшей степени позитивный гемодинамический эффект гидрокортизона наблюдается у лиц с относительной надпочечниковой недостаточностью.

В выполненных к настоящему времени метаанализах применение гидрокортизона у пациентов с СШ сопровождалось более быстрым и устойчивым регрессом индекса тяжести органной дисфункции, статистически значимым увеличением доли больных, вышедших из шока, сокращением длительности вазопрессорной поддержки и ИВЛ, уменьшением сроков пребывания в ОРИТ. При этом не выявлено увеличения риска таких клинически значимых НЛР ГКС, как суперинфекции, желудочно-кишечные кровотечения и полинейропатия.

Между тем, отсутствие однозначного позитивного влияния гидрокортизона в низких дозах на выживаемость является причиной существования разных точек зрения в отношении конкретных показаний для его назначения при СШ.

В последнее десятилетие усилились дискуссии по поводу целесообразности добавления низких доз ГКС в терапию ОРДС у больных без СШ. Этому способствовало, с одной стороны, появление новых сведений о роли ГКС - в частности, активация ГКС-рецепторов на альвеоцитах, макрофагах и ряде циркулирующих клеток стала рассматриваться в качестве важнейшего шага для восстановления локального гомеостаза при остром повреждении лёгких. С другой стороны, интерес к ГКС вырос в связи с эпидемическими вспышками новых вирусных инфекций (тяжёлый острый респираторный синдром, птичий и свиной грипп), при которых острое повреждение лёгких является ведущим патологическим синдромом.

В нескольких РКИ показано, что пролонгированное введение метилпреднизолона в низких дозах (1 мг/кг/сутки), наряду со снижением содержания ряда провоспалительных цитокинов в крови и/или БАЛ приводило к более быстрому приросту коэффициента

оксигенации, сопровождающемуся статистически значимым сокращением длительности ИВЛ. При этом пациенты на фоне введения ГКС имели сравнимую с контрольной группой частоту таких НЛР, как суперинфекции и кровотечения.

В тоже время необходимо принять во внимание тот факт, что пациенты с инфекционной природой ОРДС входили в данные исследования субпопуляционно, и только около половины из них приходилось на лиц с пневмонией. Осторожное отношение к назначению ГКС при ОРДС связано с неопределённостью временного окна для начала терапии, оптимального препарата (гидрокортизон, метилпреднизолон) и режима его дозирования.

Продолжается изучение возможностей использования ГКС у пациентов с ТВП без проявлений СШ, однако их клинические преимущества остаются противоречивыми.

**В качестве показаний для применения ГКС при ТВП рекомендуется использовать следующие: длительность СШ < 1 сут., рефрактерный СШ или необходимость использования норадреналина (НА) в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин. Препаратом выбора является гидрокортизон в дозе 200-300 мг/сутки; наиболее обоснованным выглядит инфузионный путь введения препарата со скоростью 10 мг/час после нагрузочной дозы 100 мг. Через 2 сут. необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии ТВП; длительность их назначения не должна превышать 7 дней.**

**Аргументов для рутинного использования ГКС у пациентов с ОРДС без СШ, а также их назначения другим категориям больных ТВП пока недостаточно.**

#### ***Заместительная терапия иммуноглобулинами***

Использование ИГ при терапии сепсиса основано на следующих эффектах, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях: нейтрализация бактериальных токсинов и ряда других компонентов клеточной стенки, повышение клиренса липополисахарида, опсонизация бактерий, способствующая их фагоцитозу и ускорению процесса антиген-презентации, снижение бактериальной колонизации, ограничение митогенной способности бактерий, ослабление воспалительного ответа за счёт снижения секреции провоспалительных медиаторов и связывания циркулирующих цитокинов, восстановление реактивности клеток при феномене "иммунного паралича".

Наибольшие перспективы при лечении сепсиса связаны с использованием поликлональных ИГ, которые в ходе метаанализа РКИ продемонстрировали снижение относительного риска смерти по сравнению с плацебо. При этом более высокая эффективность выявлена для препаратов, обогащенных IgM.

**Однако, несмотря на положительные результаты РКИ, однозначно рекомендовать применение внутривенных ИГ пациентам с ТВИ, осложненной сепсисом преждевременно.** Это связано со следующими ограничениями имеющейся доказательной базы: крайняя разнородность групп по основной нозологии и небольшое количество пациентов во многих РКИ, различные конечные точки оценки эффективности (летальность в ОРИТ, 28-дневная летальность, госпитальная летальность), разные режимы дозирования ИГ (от 0,5 до 2,0 г/кг на курс терапии), разные препараты.

Гетерогенность септических больных по особенностям течения системного воспаления, тяжести органно-системных нарушений и прогнозу требует поиска и выделения субпопуляций больных, в которых назначение ИГ способно оказать наиболее значимый эффект. В качестве подходов для скрининга и выделения пациентов с наиболее высокой ожидаемой пользой от назначения ИГ следует использовать шкалы тяжести общего состояния, тяжести органных расстройств, детекцию в крови эндотоксина.

### ***Иммуностимуляция***

В настоящее время благодаря внедрению современных технологий интенсивной терапии большинство пациентов с тяжёлыми инфекциями, в том числе осложнёнными СШ, переживает первую фазу системного воспаления – неконтролируемое гипервоспаление. Однако, у некоторых из них через несколько дней или недель может формироваться состояние, которое характеризуется пониженной реактивностью в отношении любого повреждающего фактора.

Для сепсис-индуцированной иммуносупрессии характерно снижение фагоцитарной активности моноцитов, их антигенпрезентирующей способности, торможение синтеза провоспалительных цитокинов и увеличение секреции противовоспалительных медиаторов и негативных костимулирующих молекул. Среди последних особое значение имеет моноцитарно-макрофагальный протеин PD-1 (programmed death 1), который индуцирует апоптоз, повышает секрецию ИЛ-10, блокирует пролиферацию Т-лимфоцитов. Помимо дисфункции лимфоцитов у данной категории больных наблюдается обусловленное апоптозом снижение количества как Т, так и В-клеток.

Установленные изменения при СШ явились основанием для проведения экспериментальных и клинических исследований ЛС, способных восстанавливать активность лейкоцитов, в том числе гранулоцит-колониестимулирующего фактора (ГКСФ) и гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (ГМКСФ).

Интерес к ГКСФ связан с его способностью усиливать фагоцитоз, образование и созревание нейтрофилов. Эффекты ГМКСФ заключаются в индукции пролиферации и дифференцировки нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, повышении

экспрессии HLA-DR рецепторов на моноцитах, увеличении продукции провоспалительных цитокинов в ответ на стимуляцию эндотоксином.

Эффективность ГКСФ и ГМКСФ изучалась в ряде РКИ при сепсисе с различной локализацией первичного очага. Следует отметить, что мета-анализ РКИ не выявил повышения выживаемости при добавлении к терапии ГКСФ и ГМКСФ. Однако в группе активной терапии по сравнению с плацебо отмечалось более быстрое разрешение проявлений СВР.

**Эффективность ГКСФ и ГМКСФ исследовалась отдельно при ТВП с развитием сепсиса и СШ. Позитивные результаты, выражающиеся в повышении выживаемости, получены только в одном исследовании, включавшем 18 пациентов с ТВП, осложнившейся формированием сепсиса и СШ. При этом пациенты контрольной группы оказались тяжелее по шкале APACHE II – 31 vs 25 баллов, и имели более высокое исходное содержание в крови ИЛ-6.**

Результаты исследований свидетельствуют о том, что ориентация на критерии сепсиса/тяжелого сепсиса/СШ при определении показаний к назначению ГКСФ и ГМКСФ недостаточна, поскольку в исследование попадают пациенты с различными проявлениями иммунологической дисфункции, в том числе и без иммуносупрессии.

**Для успешного выбора кандидатов к проведению иммуностимуляции необходимо понимание фенотипа воспалительного ответа; рутинное использование ГКСФ и ГМКСФ на основании клинических критериев сепсиса нецелесообразно.**

В настоящее время мы не располагаем необходимыми фундаментальными знаниями и диагностическими критериями, раскрывающими особенности ответа макроорганизма на инфекцию, и, соответственно, не можем надлежащим образом индивидуализировать иммунотерапию у постели больного.

#### ***Ингибитор тканевого фактора***

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что повышение экспрессии тканевого фактора на эндотелии сопровождается активацией систем коагуляции и воспаления и ассоциируется с увеличением летальности при сепсисе. Эндогенным регулятором тканевого фактора является его ингибитор (ИТФ), поддерживающий баланс в системе свёртывания крови.

Разработанный рекомбинантный ИТФ – тифакогин в экспериментальных исследованиях продемонстрировал способность вызывать регресс проявлений лёгочного повреждения (уменьшение интерстициального отёка, снижение сосудистой проницаемости и нейтрофильной инфильтрации ткани).

Однако, в многоцентровом РКИ в общей популяции больных сепсисом различий в 28-дневной летальности при использовании тифакогина и группе сравнения не получено; положительный эффект выявлен только у лиц с международным нормализованным отношением  $<1,2$  и пациентов, не получавших гепарин. У пациентов с ТВП летальность в группе тифакогина не отличалась от плацебо.

Тифакогин в РФ в настоящее время не зарегистрирован.

#### ***Активированный протеин С***

Активированный протеин С (АПС) ограничивает феномены воспаления и гиперкоагуляции посредством торможения освобождения тканевого фактора, провоспалительных цитокинов, активации V и VIII факторов свёртывания. АПС являлся первым адъювантным ЛС, включённым в рекомендательные протоколы интенсивной терапии тяжёлого сепсиса и СШ в 2004 г., так как выполненное в 2001 г. РКИ продемонстрировало снижение абсолютного риска смерти у пациентов с сепсисом при применении АПС.

Однако, последующие РКИ и выполненные на их основе три метаанализа привели к противоречивым результатам – только в двух было подтверждено положительное влияние препарата на прогноз, при этом в одном из них назначение АПС сопровождалось статистически значимым увеличением риска кровотечений. В 2011 г. после публикации результатов РКИ у пациентов с СШ, среди которых более 40% составили пациенты с пневмонией, приостановлено проведение дальнейших исследований с АПС, т.к. он не подтвердил благоприятного влияния на прогноз.

АПС в РФ не зарегистрирован.

#### ***Статины***

Статины являются ключевой группой гиполипидемических ЛС, что обусловлено их способностью обратимо ингибировать редуктазу ГМГ-КоА - ключевой фермент биосинтеза холестерина у человека. В последнее время появились исследования о наличии у статинов дополнительного противовоспалительного и иммуномодулирующего действия, связанного с блокадой синтеза мевалоната. Мевалонат является прекурсором популяции изопреноидов, влияющих на распределение клеточных мембранных протеинов с сигнальными свойствами, в том числе контролирующей реакцию воспаления. Статины снижают провоспалительный потенциал лейкоцитов, ограничивая либерацию цитокинов, хемокинов и других реактантов острой фазы воспаления.

Преимущества включения данной группы ЛС в комплексную терапию ВП изучались в семи исследованиях, при этом в пяти из них показано снижение летальности в группе статинов. Однако доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование статинов при инфекциях, включая ТВП, пока недостаточно, т.к.

**большинство исследований по дизайну являлись наблюдательными, носили ретроспективный характер, при оценке эффективности в них использовались различные конечные точки и длительность приема препаратов.**

Кроме того, ТВП не является официально зарегистрированным показанием для применения данной группы ЛС.

### ***Селен***

Течение тяжёлых инфекций сопровождается развитием оксидативного «взрыва», связанного с активацией гранулоцитов и эндотелия. Активные формы кислорода обладают плеiotропным действием, включая пролиферацию, поддержание сосудистого тонуса и привлечение в очаг повреждения клеток, участвующих в воспалительной реакции.

Основной негативный момент для макроорганизма при возникновении дисбаланса в системе свободного радикального окисления заключается в возможности клеточной деструкции через активацию процессов перекисидации липидов, протеолиза, повреждения ДНК. Одним из наиболее уязвимых мест являются митохондрии, где под действием свободных радикалов нарушается целостность мембран и эффективность работы цитохромного комплекса; активация каспаз в дальнейшем ведёт к индукции апоптоза.

Важную роль в механизмах реализации антиоксидантной защиты играют селенопротеины; в настоящее время их насчитывают около 30. Селенопротеины присутствуют как в плазме крови, так и локализованы на поверхности клеточных мембран, цитозоле, митохондриях и ядре. За счёт селеноэнзимов нейтрализуется до 92% перекиси водорода, которая образуется прежде всего в органах с крайне высоким содержанием свободных радикалов. Их эффективность выше, чем железо-и серосодержащих энзимов. Контроль уровня пероксида в клетке приводит к снижению метаболизма арахидоновой кислоты, торможению активности ядерного фактора NF-kB и ограничению апоптоза.

Показано, что снижение содержания в плазме крови селена ассоциируется с тяжестью течения сепсиса и его исходом. Изложенные обстоятельства послужили основанием для использования селена в терапии жизнеугрожающих инфекций, включая пациентов с ТВП. **Опубликованный в 2013 г. метаанализ девяти РКИ у пациентов с сепсисом выявил снижение риска летального исхода в группе парентерального введения селена по сравнению с группой пациентов без лечения. Это, безусловно, дает определенные перспективы использования препарата в качестве адъювантной терапии пациентов с ТВП, осложненной сепсисом.**



Препараты селена для внутривенного введения в РФ в настоящее время не зарегистрированы.

Следует отметить, что анализ доказательств клинической эффективности большинства ЛС адъювантной терапии при ТВП имеет ограничения, так как большинство крупных международных исследований проводилось среди пациентов с сепсисом/СШ, осложняющим инфекции разной локализации, а пациенты с ВП составляли наибольшую, но всё-таки лишь часть изучаемой популяции.

## 15. Респираторная поддержка

Острая ДН развивается у 58-87% больных с ТВП, потребность в проведении ИВЛ у данной категории пациентов достигает 66%. Острая ДН является ведущей причиной летальности больных пневмонией. По данным проспективных исследований, госпитальная летальность у пациентов с ТВП, нуждающихся в проведении ИВЛ, составляет 46%.

**Главной задачей лечения острой ДН является обеспечение нормальной оксигенации организма, т.к. выраженная гипоксия обладает потенциально летальными эффектами.** Назначение кислорода является одним из основных направлений терапии острой ДН при пневмонии. **Показаниями к  $O_2$ -терапии является  $PaO_2 < 55$  мм рт.ст. или  $Sp(a)O_2 < 88\%$  (при дыхании воздухом). Оптимальным является поддержание  $Sa(p)O_2$  в пределах 88-95% или  $PaO_2$  – в пределах 55-80 мм рт.ст.**

При умеренной гипоксемии ( $SpO_2$  80-88%), при условии достаточного респираторного усилия больного, сохраненном сознании и быстрой обратной динамики инфекционного процесса, возможна коррекция гипоксемии ингаляциями кислорода при помощи простой носовой маски ( $FiO_2$  45-50%) или маски с расходным мешком ( $FiO_2$  75-90%). Если не достигаются «целевые» параметры оксигенации, следует рассмотреть вопрос о вентилизации легких.

Если достижение «целевых» значений параметров оксигенации сопровождается нарастанием респираторного ацидоза и выраженной работой дыхания больного, то в такой ситуации также следует рассмотреть вопрос об инициации респираторной поддержки. **Т.е. кислородотерапия не должна использоваться вместо респираторной поддержки, если есть налицо показания к ее применению.** Показания к ИВЛ при острой ДН на фоне ТВП представлены в таблице 15.

Подходы к ИВЛ при ТВП без выраженной асимметрии между легкими существенно не отличаются от тактики при ОРСВ – используется тактика протективной вентилизации легких (с использованием малых  $V_T$  и подхода «открытого легкого»), что позволяет значительно уменьшить риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

**Альтернативой традиционной респираторной поддержке является НВЛ, т.е. вентиляционное пособие без постановки искусственных дыхательных путей (интубационной или трахеостомической трубок), с помощью масок.** Показания к НВЛ при тяжелой ВП представлены в таблице 16. В отличие от традиционной респираторной

поддержки, НВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений, в то же время, обеспечивая эффективное восстановление газообмена и достижение разгрузки дыхательной мускулатуры у больных с острой ДН.

**Таблица 15. Показания к ИВЛ при острой ДН на фоне тяжелой ВП**

<b>Абсолютные:</b>
• Остановка дыхания
• Нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение
• Нестабильная гемодинамика (АД сист < 70 мм рт.ст., ЧСС < 50/мин)
<b>Относительные:</b>
• ЧДД > 35/мин
• $PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт.ст.
• Повышение $PaCO_2 > 20\%$ от исходного уровня
• Изменение ментального статуса

**Таблица 16. Показания к неинвазивной вентиляции легких при тяжелой ВП.**

• Выраженная одышка в покое, ЧДД > 30/мин
• $PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт.ст.
• $PaCO_2 > 50$ мм рт.ст. или pH < 7,3

Следует подчеркнуть, что для проведения НВЛ при тяжелой ВП необходим строгий отбор больных, главными критериями являются сохранение сознания и кооперативность больного, а также стабильная гемодинамика. Применение НВЛ при тяжелой ВП особенно обосновано у больных с фоновым заболеванием ХОБЛ, при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития острой ДН. Предикторами неуспеха НВЛ при тяжелой ВП являются:

- $PaO_2/FiO_2 \leq 127$  мм рт.ст. при поступлении;
- $PaO_2/FiO_2 \leq 149$  мм рт.ст. после 1 ч НВЛ

НВЛ может быть использована для отлучения больных от респиратора после длительной инвазивной респираторной поддержки.

Особую сложность представляет проблема проведения вентиляционного пособия больным с острой ДН на фоне несимметричного (унилатерального) поражения легких. При массивном поражении одного легкого наблюдается значительное различие легочного комплайенса – более низкое в пораженном легком и более высокое в здоровом, или менее

пораженном легком. В такой ситуации пораженное (более жесткое) легкое получает меньшую часть дыхательного объема. Использование положительного давления на выдохе (РЕЕР) в данной ситуации, как правило, неэффективно, и может даже быть вредно: для того чтобы расправить альвеолы в пораженном легком, необходим такой уровень РЕЕР, что возможно перерастяжение здоровых альвеол, приводящее к снижению общего комплайенса легких и повышению риска баротравмы. Предложено несколько подходов для улучшения оксигенации у больного с односторонней пневмонией: использование фармакологических препаратов (ингаляционный оксид азота); периодическое придание больному положения на здоровом боку (decubitus lateralis); раздельная вентиляция легких с учетом разного комплайенса и различной потребности РЕЕР в здоровом и «больном» легком.

**Крайне тяжелые случаи острой ДН при тяжелой ВП могут потребовать проведения ЭКМО.** Быстрота прогрессирования острой ДН у больных с тяжелой ВП диктует необходимость осуществить заблаговременный контакт с центром, располагающим возможностями проведения ЭКМО. ЭКМО проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в т.ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации центрального сосуда и настройкой ЭКМО. Показания и противопоказания к ЭКМО представлены на таблице 17.

**Таблица 17. Показания и противопоказания к ЭКМО.**

Потенциальные показания к ЭКМО	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рефрактерная гипоксемия <math>PaO_2/FiO_2 &lt; 50</math> мм рт.ст., персистирующая<sup>1</sup>; несмотря на <math>FiO_2 &gt; 80\% + PEER (\leq 20</math> см H<sub>2</sub>O) при <math>P_{plat} = 32</math> см H<sub>2</sub>O + прональная позиция +/- ингаляционный NO;</li> <li>• Давление плато <math>\geq 35</math> см H<sub>2</sub>O несмотря на снижение РЕЕР до 5 см H<sub>2</sub>O и снижение VT до минимального значения (4 мл/кг) и <math>pH \geq 7,15</math>.</li> </ul>
Противопоказания к ЭКМО	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжелые сопутствующие заболевания, с предсказанной продолжительностью жизни больного не более 5 лет;</li> <li>• Полиорганная недостаточность и SAPS II &gt; 90 баллов или SOFA &gt; 15 баллов;</li> <li>• Немедикаментозная кома (вследствие инсульта);</li> <li>• Решение об ограничении терапии;</li> <li>• Техническая невозможность венозного или артериального доступа;</li> <li>• Индекс массы тела &gt; 40.</li> </ul>

<sup>1</sup> Характер персистирования зависит от динамики процесса (несколько часов для быстропрогрессирующих состояний и до 48 часов в случае стабилизации)

## **16. Пациенты с ТВП, не отвечающие на лечение**

У большинства больных ВП к 3-5 дню с момента начала потенциально эффективной фармакотерапии и респираторной поддержки отмечается регресс клинических симптомов и признаков пневмонии, уменьшение проявлений ССВП и органной дисфункции. Однако, часть пациентов с ВП (до 40% госпитализированных в ОРИТ) не отвечает на лечение, что может проявляться прогрессированием острой ДН и необходимостью проведения ИВЛ, развитием СШ, усугублением проявлений ПОН. Ухудшение в сроки > 72 ч чаще всего связано с развитием осложнений ТВП (парапневмонический плеврит, эмпиема плевры), декомпенсацией сопутствующих заболеваний или нозокомиальной суперинфекцией. Такие пациенты требуют тщательного мониторинга, т.к. летальность в группе не ответивших на лечение существенно возрастает.

**При неэффективности стартовой терапии необходимо провести дополнительные лабораторные и инструментальные исследования с целью уточнения степени выраженности органной дисфункции, выявления осложнений ТВП/декомпенсации сопутствующих заболеваний, пересмотреть режим АБТ с учетом полученных результатов микробиологических исследований, оценить необходимость интенсификации респираторной поддержки и показания к адъювантной фармакотерапии.**

У ряда пациентов может отмечаться более медленное разрешение клинических симптомов ВП с отсроченным достижением показателей клинической стабильности; это может сопровождаться отсутствием рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких или их прогрессированием (медленно разрешающаяся или неразрешающаяся пневмония).

К факторам риска неадекватного (позднего) ответа на лечение относят пожилой возраст (> 65 лет), наличие хронических сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, СД и др.), мультилобарной инфильтрации, полостей деструкции, экссудативного плеврита или эмпиемы плевры, лейкопении, бактериемии, выявление высоковирулентных возбудителей (*L.pneumophila*, энтеробактерии), особенно при наличии факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными штаммами, внелегочные очаги инфекции, нерациональная эмпирическая АБТ.

У пациентов с медленно разрешающейся/неразрешающейся ВП, помимо поиска потенциальных причин неэффективности лечения, важное значение имеет дифференциальная диагностика с другими инфекционными и неинфекционными заболеваниями, которые могут протекать под маской ТВП. К ним в первую очередь относится туберкулез легких, злокачественные новообразования, ТЭЛА (табл. 18).

**Таблица 18. Неинфекционные причины очагово-инфильтративных изменений в легких**

<b>Новообразования</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Первичный рак легкого (особенно т.н. пневмоническая форма бронхиолоальвеолярного рака)</li> <li>• Эндобронхиальные метастазы</li> <li>• Аденома бронха</li> <li>• Лимфома</li> </ul>
<b>ТЭЛА и инфаркт легкого</b>
<b>Иммунопатологические заболевания</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Системные васкулиты</li> <li>• Волчаночный пневмонит</li> <li>• Аллергический бронхолегочный аспергиллез</li> <li>• Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией</li> <li>• Идиопатический легочный фиброз</li> <li>• Эозинофильная пневмония</li> <li>• Бронхоцентрический гранулематоз</li> </ul>
<b>Прочие заболевания/патологические состояния</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хроническая сердечная недостаточность</li> <li>• Лекарственная (токсическая) пневмопатия</li> <li>• Аспирация инородного тела</li> <li>• Саркоидоз</li> <li>• Легочный альвеолярный протеиноз</li> <li>• Липоидная пневмония</li> <li>• Округлый ателектаз</li> </ul>

## 17. Профилактика

Наиболее эффективными средствами профилактики ТВП в настоящее время являются пневмококковые и гриппозные вакцины.

С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе пневмококковой ВП с бактериемией у взрослых в РФ используется 23-валентная неконъюгированная вакцина, содержащая очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S.pneumonia* и 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина. **Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется группам лиц с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций.** К ним относятся:

- Пациенты в возрасте 65 лет и старше;

- Лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной (ХОБЛ, эмфизема, бронхиальная астма), сердечно-сосудистой систем, СД, хроническими заболеваниями печени (включая цирроз), хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, алкоголизмом, кохлеарными имплантами, ликвореей, функциональной или органической аспленией (серповидно-клеточная анемия, спленэктомия);
- Пациенты с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, иммуносупрессивная терапия и др.);
- Лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа;
- Курильщики.

Иммунокомпрометированные пациенты старше 50 лет, в том числе лица с хронической почечной недостаточностью и нефротическим синдромом, анатомической или функциональной аспленией, ликворными шунтами, кохлеарными имплантами должны быть первоначально вакцинированы однократно конъюгированной, а затем (не ранее чем через 8 нед) полисахаридной пневмококковой вакциной. Если пациенты с указанными факторами риска ранее получали полисахаридную вакцину, им рекомендуется введение конъюгированной вакцины (не ранее чем через 12 мес с момента последней вакцинации).

Если вакцинация полисахаридной пневмококковой вакциной проводилась до 65 лет, то в возрасте 65 лет (или не менее чем через 5 лет с момента введения первой дозы вакцины) пациентам с факторами риска инвазивных пневмококковых инфекций рекомендуется ревакцинация.

**Введение гриппозной вакцины с целью профилактики гриппа и его осложнений, в том числе ВП, рекомендуется при наличии высокого риска осложненного течения гриппа. К группам риска относятся:**

- Пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- Лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, СД, заболеваниями почек, гемоглобинопатиями;
- Лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа;
- Женщины во 2-м или 3-м триместрах беременности (в период сезонного подъема заболеваемости);

Вакцинация также рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа.

Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно, оптимальное время для проведения вакцинации - октябрь-первая половина ноября. Предпочтение у взрослых следует отдавать инактивированным вакцинам.

**Следует отметить, что при наличии показаний обе вакцины (пневмококковая и гриппозная) могут вводиться одновременно без увеличения частоты НЛР или снижения иммунного ответа.**

## **18. Список литературы**

Список литературы будет размещен на сайтах [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru) и [www.pulmonology.ru](http://www.pulmonology.ru).



## Шкалы и алгоритмы оценки прогноза при ВП, определения критериев госпитализации в ОПИТ и выявления органной дисфункции

### I. Шкала PORT (PSI) [1]

#### Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза

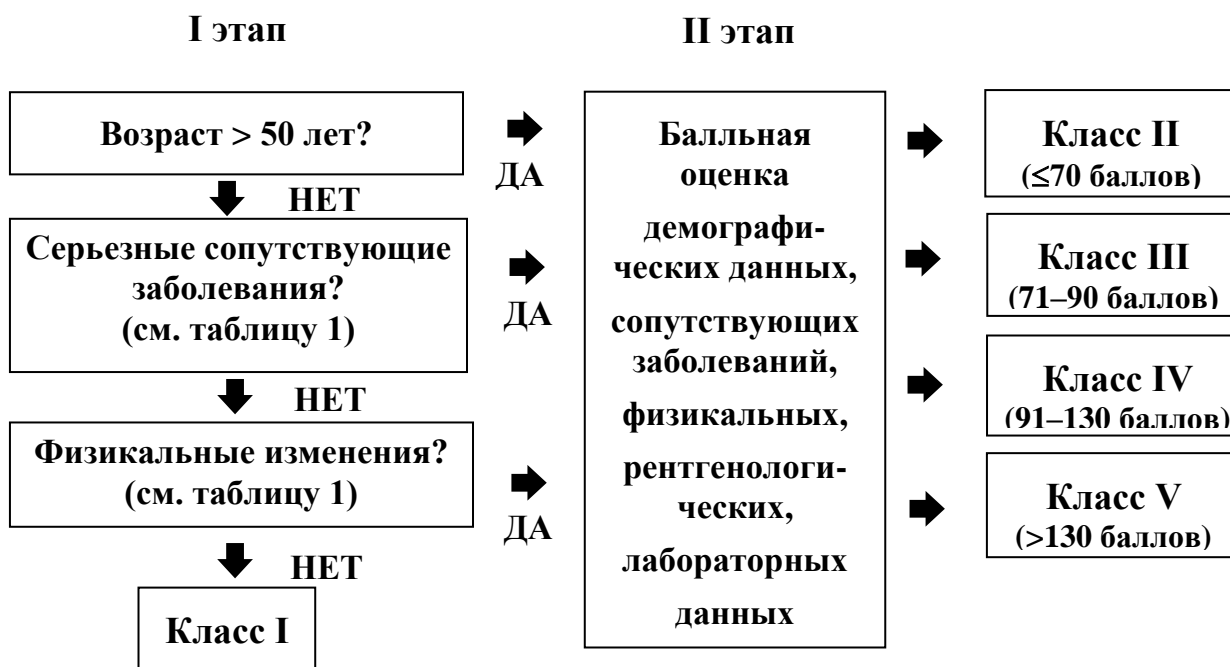


Таблица 1. Балльная оценка факторов риска неблагоприятного прогноза

Параметр	Баллы
<b>Демографические характеристики</b>	
Мужчина	возраст (лет)
Женщина	возраст (лет) - 10
Пребывание в доме престарелых/ учреждении длительного ухода	+ 10
<b>Сопутствующие заболевания</b>	
Злокачественное новообразование	+ 30
Серьезные хронические заболевания печени	+ 20
Застойная сердечная недостаточность	+ 10
Цереброваскулярные заболевания	+ 10
Серьезные хронические заболевания почек	+ 10

**Таблица 1. Балльная оценка факторов риска неблагоприятного прогноза (продолжение)**

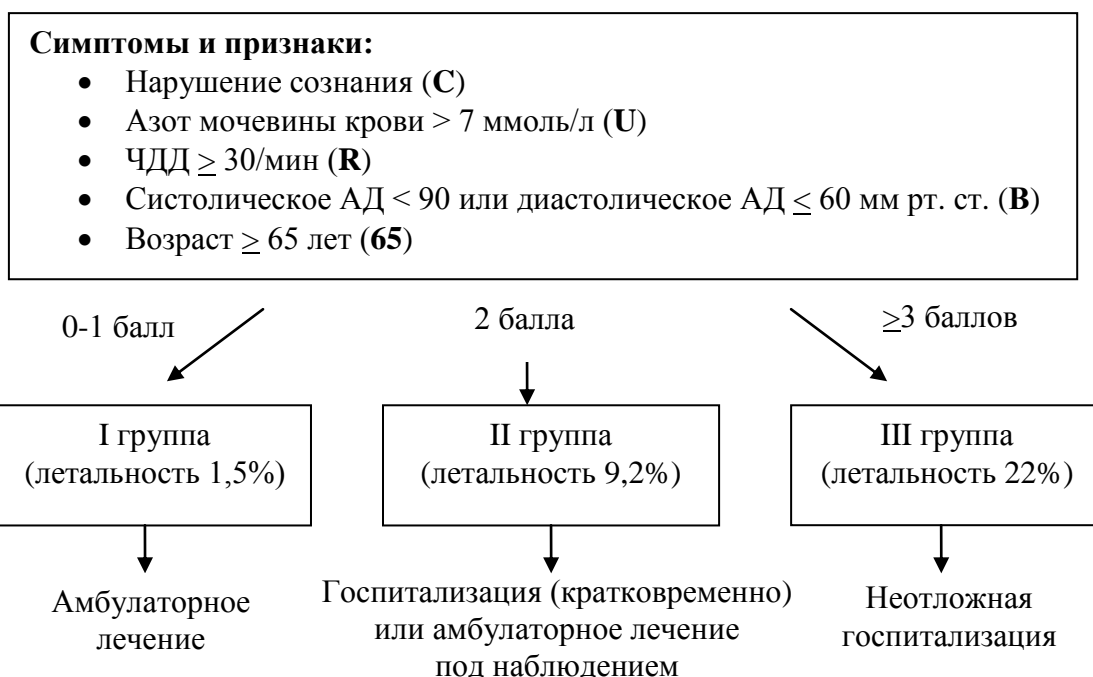
Параметр	Баллы
<b>Физикальные признаки</b>	
Нарушение сознания	+ 20
Частота дыхания $\geq 30$ /мин	+ 20
Систолическое давление $< 90$ мм рт.ст.	+ 20
Температура $< 35^{\circ}\text{C}$ или $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+ 15
Пульс $\geq 125$ /мин	+ 10
<b>Лабораторные и рентгенологические данные</b>	
pH артериальной крови $< 7,35$	+ 30
Мочевина сыворотки крови $> 10,7$ ммоль/л	+ 20
Натрий сыворотки крови $< 130$ ммоль/л	+ 20
Глюкоза сыворотки крови $> 14$ ммоль/л	+ 10
Гематокрит $< 30\%$	+ 10
$\text{PaO}_2 < 60$ мм рт.ст. или $\text{SaO}_2 < 90\%$	+ 10
Плевральный выпот	+ 10

**Таблица 2. Классы риска и клинический профиль больных с ВП**

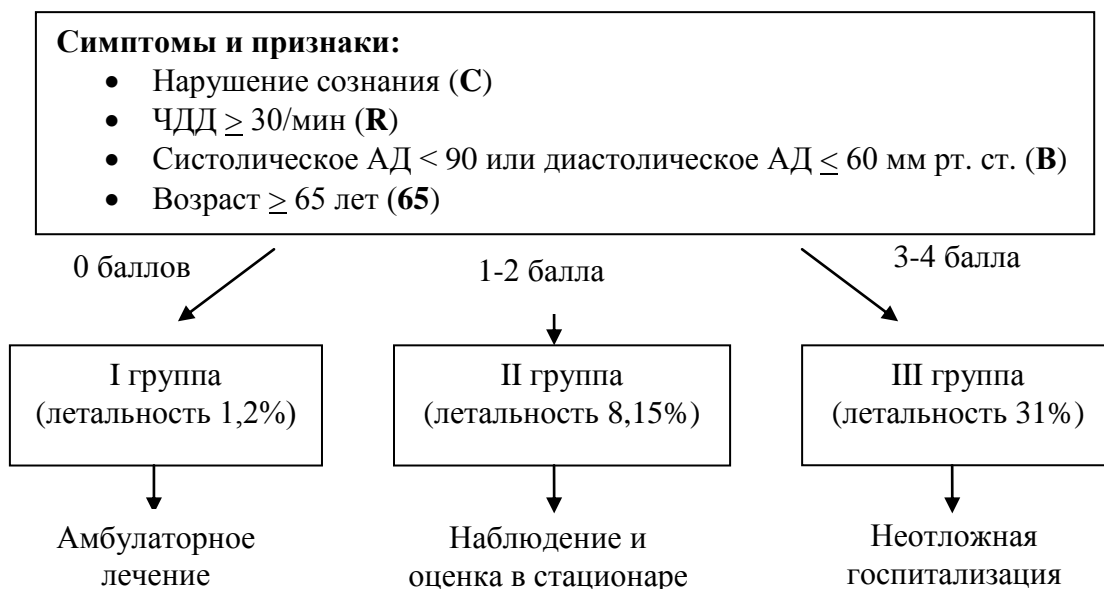
Класс риска	I	II	III	IV	V
Число баллов	-	$< 70$	71–90	91–130	$> 130$
Летальность, %	0,1–0,4	0,6–0,7	0,9–2,8	8,5–9,3	27–31,1
Место лечения	Амбулаторно	Амбулаторно	Кратковременная госпитализация	Стационар	Стационар (ОРИТ)

## II. Шкала CURB/CRB-65 [2]

### I. Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза и выбора места лечения при ВП по шкале CURB-65



### II. Алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при ВП по шкале CRB-65



### III. Шкала SMART-COP/SMRT-CO [3]

#### I. Оцениваемые параметры в шкале SMART-COP/SMRT-CO

	Значение показателя	Баллы
<b>S</b>	Систолическое АД < 90 мм рт. ст.	2
<b>M</b>	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме ОГК	1
<b>A</b>	Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл*	1
<b>R</b>	ЧДД $\geq 25$ /мин в возрасте $\leq 50$ лет и $\geq 30$ /мин в возрасте $> 50$ лет	1
<b>T</b>	ЧСС $\geq 125$ /мин	1
<b>C</b>	Нарушение сознания	1
<b>O</b>	Оксигенация: PaO <sub>2</sub> * < 70 мм рт. ст. или SpO <sub>2</sub> < 94% или PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 333 в возрасте $\leq 50$ лет PaO <sub>2</sub> * < 60 мм рт. ст. или SpO <sub>2</sub> < 90% или PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 в возрасте $> 50$ лет	2
<b>P</b>	pH* артериальной крови < 7,35	2
Общее кол-во баллов		

\* Не оцениваются в шкале SMRT-CO

#### II. Интерпретация SMART-COP

Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах
0-2	Низкий риск
3-4	Средний риск (1 из 8)
5-6	Высокий риск (1 из 3)
$\geq 7$	Очень высокий риск (2 из 3)

#### III. Интерпретация SMRT-CO

Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах
0	Очень низкий риск
1	Низкий риск (1 из 20)
2	Средний риск (1 из 10)
3	Высокий риск (1 из 6)
$\geq 4$	Высокий риск (1 из 3)

#### IV. Шкала обследования при органной недостаточности связанной с сепсисом SOFA

Оцениваемый показатель		Баллы				
		0	1	2	3	4
Оксигенация	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , мм. рт.ст.	>400	$\leq 400$	$\leq 300$	$\leq 200$ с респираторной поддержкой	$\leq 100$ с респираторной поддержкой
Коагуляция	Уровень тромбоцитов, $10^9/\text{л}$	>150	$\leq 150$	$\leq 100$	$\leq 50$	$\leq 20$
Печень	Билирубин, мкмоль/л	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия или степень инотропной поддержки	Нет гипотензии	АД среднее <70 мм рт.ст.	Допамин $\leq 5$ или любая доза добутамина*	Допамин >5 или адреналин $\leq 0,1$ или норадреналин $\leq 0,1^*$	Допамин >15 или адреналин >0,1 или норадреналин >0,1
ЦНС	Показатель по шкале комы Глазго, баллы	15	13-14	10-12	6-9	<6
Почки	Креатинин, мкмоль/л или диурез	<110	110-170	171-299	300-440 или <500 мл мочи/сут	> 440 или <200 мл мочи/сут

Примечание: \*введение препаратов не менее одного часа в дозировке мкг/кг/мин

## V. Интегральная система оценки тяжести состояния больных для общих ОРИТ APACHE II

Показатель	Наихудший показатель	Баллы	Значение									
			+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Температура (внутренняя) С°			≥41	39 – 40,9		38,5 -38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9	
Среднее АД; АД <sub>ср</sub> =(2хД+С)/3			≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49	
ЧСС (уд/мин)			≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39	
ЧДД (/мин)			≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5	
Оксигенация (мм рт ст) А. FiO <sub>2</sub> ≥50%, то A-aDO <sub>2</sub> =(FiO <sub>2</sub> х713)- PaCO <sub>2</sub> -PaO <sub>2</sub> ИЛИ В. FiO <sub>2</sub> <50%, писать только PaO <sub>2</sub>	A-aDO <sub>2</sub> _____ ИЛИ PaO <sub>2</sub> _____		≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55	
pH артериальной крови (артериальные газы крови) ИЛИ НСО <sub>3</sub> <sup>-</sup> сыворотки (ммоль/л) (при отсутствии АГК)			≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15	
Na <sup>+</sup> сыворотки (ммоль/л)			≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110	
K <sup>+</sup> сыворотки (ммоль/л)			≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5	
Креатинин сыворотки (мг/100 мл)			≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6			
Гематокрит (%)			≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20	
Лейкоциты (1000/мм <sup>3</sup> )			≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1	
ВСЕГО:												
Шкала комы Глазго			Возраст				APACHE II					
<b>А. Открывание глаз</b> 4 – Произвольное 3 – На обращённую речь 2 – На болевой стимул 1 – Отсутствует  <b>В. Двигательная реакция</b> 6 – Выполняет команды 5 – Целенаправленная на болевой раздражитель 4 – Нецеленаправленная на болевой раздражитель 3 – Тоническое сгибание на болевой раздражитель 2 – Тоническое разгибание на болевой раздражитель 1 – Отсутствует  ШКГ = А+В+С= _____  Оценка состояния нервной системы=15 – ШКГ= _____			<b>С. Вербальная функция (без интубации)</b> 5 – Ориентирован и способен поддержать беседу 4 – Дезориентирован, может говорить 3 – Бессвязная речь 2 – Нечленораздельные звуки 1 – Реакция отсутствует  ИЛИ  <b>С. Вербальная функция (интубированные больные)</b> 5 – Вероятно способен говорить 3 – Сомнительная способность 1 – Нет реакции		Возраст	Баллы	Имеет ли больной какие-либо из ниже перечисленных заболеваний? <b>Печень</b> – Цирроз с портальной гипертензией или энцефалопатия? Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> <b>ССС</b> – 4 класс по Нью-йоркской классификации Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> <b>Лёгкие</b> – хронические обструктивные или рестриктивные заболевания или хроническая гипоксемия, гиперкапния или полицитемия, лёгочная гипертензия , ЛАД>40 мм рт ст Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> <b>Почки</b> - хронический перитонеальный или гемодиализ Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> <b>Иммунная система</b> – иммунодефицитные состояния Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> При любом положительном ответе к общему числу баллов необходимо добавить: А. 5 баллов для не оперированных больных и для больных после экстренных операций; В. 2 балла для больных после плановых операций. При всех отрицательных ответах – прибавлять 0.				APS Баллы _____  Возраст Баллы _____  Хронические заболевания Баллы _____  Всего APACHE II _____	
Оценка острых физиологических изменений (APS)= Сумма баллов состояния различных систем+Оценка состояния нервной системы APS баллы _____			Возраст Баллы _____		Хронические заболевания Баллы _____							

**Правила получения клинического материала для микробиологического исследования при тяжелой ВП**

**Правила получения венозной крови для культурального исследования**

1. Для сбора крови используются специальные герметично закрывающиеся стеклянные флаконы или флаконы из ударопрочного автоклавируемого пластика двух видов, содержащие питательную среду (для выявления аэробов и анаэробов).
2. С целью бактериологического исследования до АБТ забираются 2 образца венозной крови с интервалом 20-30 минут из различных периферических вен - например, левой и правой локтевой вены. Один образец помещается во флакон для выделения аэробов, другой для выделения анаэробов.
3. Объем крови при каждой венепункции должен составлять не менее 10 мл.
4. При получении образцов крови необходимо соблюдать следующую последовательность действий:
  - Произвести дезинфекцию кожи в месте венепункции циркулярными движениями от центра к периферии дважды 70% раствором спирта или 1-2% раствором йода.
  - Дождаться полного высыхания дезинфектанта. Не касаться места венепункции после обработки кожи.
  - Произвести получение крови шприцем и асептически перенести ее во флакон с транспортной средой непосредственно через резиновую пробку.
  - Удалить оставшийся йод с поверхности кожи после венепункции, чтобы избежать ожога.
5. До момента транспортировки образец вместе с направлением хранится при комнатной температуре или в термостате. Необходимо стремиться к тому, чтобы время доставки образца в лабораторию не превышало 2 ч.

**Правила получения свободно отделяемой мокроты для культурального исследования**

1. Для сбора мокроты необходимо использовать стерильные герметично закрывающиеся пластиковые контейнеры.
2. Перед сбором мокроты необходимо попросить пациента тщательно прополоскать рот кипяченой водой. Если мокрота собирается утром – лучше собирать ее натощак.
3. Пациент должен хорошо откашляться и собрать отделяемое из нижних дыхательных путей (не слюну!) в стерильный контейнер.
4. Продолжительность хранения мокроты при комнатной температуре не должна превышать 2 ч. При невозможности доставки в указанный срок образец может храниться в холодильнике при температуре +4-8<sup>0</sup>С до 24 ч.

5. Для облегчения процедуры сбора мокроты и повышения качества собираемого образца целесообразно использовать памятки для пациентов.

***Для получения индуцированной мокроты можно использовать следующие приемы:***

1. Дренажные положения (постуральный дренаж).
2. Упражнения дыхательной гимнастики.
3. Вибрационный массаж грудной клетки.
4. Ультразвуковые ингаляции в течение 15-20 минут с использованием гипертонического раствора хлорида натрия в концентрации 3-7%. У пациентов с бронхиальной астмой ингаляции должны проводиться с осторожностью, для предупреждения бронхоспазма целесообразно предварительно провести ингаляцию 200-400 мкг сальбутамола.

**Правила получения трахеального аспирата для культурального исследования**

1. Для получения трахеального аспирата используют систему для сбора содержимого трахеобронхиального дерева через эндотрахеальную трубку.
2. С этой целью стерильный катетер вакуум-аспиратора соединяют с клапанным вакуум-контролем с заглушкой на системе, другой конец системы подсоединяют к эндотрахеальной трубке.
3. Включают вакуум-аспиратор и собирают в пробирку системы содержимое трахеобронхиального дерева в количестве не менее 1 мл. Время сбора трахеального аспирата не должно превышать 5-10 секунд.
4. Отсоединяют аспиратор, эндотрахеальную трубку от системы, снимают крышку со встроенными катетерами и закрывают пробирку дополнительной завинчивающейся крышкой.
5. Продолжительность хранения трахеального аспирата при комнатной температуре не должна превышать 2 ч. При невозможности доставки в указанный срок образец может храниться в холодильнике при температуре +4-8<sup>0</sup>С до 24 ч.

**Правила получения плевральной жидкости для культурального исследования**

1. Очистите выбранный участок кожи 70% этиловым спиртом; затем продезинфицируйте его 1-2 % раствором иода; избыток иода удалите марлевой салфеткой, смоченной 70% спиртом во избежание ожога кожи пациента.
2. С тщательным соблюдением правил асептики выполните чрезкожную аспирацию для получения пробы плевральной жидкости.
3. Удалите любые пузырьки воздуха из шприца и немедленно перенесите пробу в стерильный пластиковый контейнер, плотно закройте его крышкой.
4. Продолжительность хранения плеврального пунктата при комнатной температуре не должна превышать 2 ч. При невозможности доставки в указанный срок образец может храниться в холодильнике при температуре +4-8<sup>0</sup>С до 24 ч.



## **Правила получения респираторных мазков для обследования на грипп методом ПЦР**

1. Перед процедурой нельзя в течение 6 ч использовать медикаменты, орошающие носоглотку или ротоглотку и препараты для рассасывания во рту.
2. Мазки у пациента берут двумя разными зондами сначала со слизистой нижнего носового хода, а затем из ротоглотки, при этом концы зондов с тампонами после взятия мазков последовательно помещаются в одну пробирку объемом 1,5-2 мл с 0,5 мл транспортной среды.
3. Для получения респираторного мазка со слизистой носоглотки, если полость носа заполнена слизью, рекомендуется провести высмаркивание.
4. Сухой стерильный зонд из полистирола с вязким тампоном или назофарингеальный вельюр-тампон на пластиковом аппликаторе вводят легким движением по наружной стенке носа на глубину 2–3 см до нижней раковины, слегка опускают книзу, вводят в нижний носовой ход под нижнюю носовую раковину, делают вращательное движение и удаляют вдоль наружной стенки носа. Общая глубина введения зонда должна составлять примерно половину расстояния от ноздри до ушного отверстия (5 см).
5. После получения материала конец зонда с тампоном опускают на глубину 1 см в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой, и конец зонда отламывают, придерживая крышкой пробирки. Пробирку герметично закрывают.
6. Для получения респираторного мазка из ротоглотки необходимо предварительно прополоскать полость рта кипяченой водой комнатной температуры.
7. Мазки из ротоглотки берут сухим стерильным зондом из полистирола с вязким тампоном вращательными движениями с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки, аккуратно прижимая язык пациента шпателем.
8. После получения материала рабочую часть зонда с тампоном помещают в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой и зондом с мазком из носоглотки. Конец зонда с тампоном (1 см) отламывают, придерживая крышкой пробирки с расчетом, чтобы он позволил плотно закрыть пробирку.
9. Транспортировка образца в лабораторию осуществляется в течение 2 ч при комнатной температуре. Допускается хранение образца в течение 3 сут. при температуре 2–8°C.

### Приложение 3.

#### Режимы дозирования АМП для лечения тяжелой ВП у взрослых

Название АМП	Режим дозирования
Бензилпенициллин	2 млн ЕД в/в каждые 4 ч
Ампициллин	2,0 г в/в каждые 6 ч
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в каждые 6-8 ч
Ампициллин/сульбактам	1,5 г в/в, в/м каждые 6-8 ч
Пиперациллин/тазобактам	2,25-4,5 г в/в каждые 6-8 ч
Оксациллин	2,0 г в/в каждые 6 ч
Цефотаксим	1,0-2,0 г в/в каждые 6-8 ч
Цефтриаксон	1,0-2,0 г в/в каждые 24 ч
Цефтазидим	2,0 г в/в каждые 8 ч
Цефепим	2,0 г в/в каждые 8-12 ч
Цефтаролин	0,6 г в/в каждые 12 ч
Цефоперазон/сульбактам	2/2 г в/в каждые 12 ч
Имипенем/циластатин	0,5 г в/в каждые 6 ч или 1 г в/в каждые 8 ч
Меропенем	1-2 г в/в каждые 8 ч
Эртапенем	1 г в/в каждые 24 ч
Кларитромицин	0,5 г в/в каждые 12 ч
Азитромицин	0,5 г в/в каждые 24 ч
Доксициклин	0,1 г в/в каждые 12 ч
Клиндамицин	0,6 г в/в каждые 8 ч
Амикацин	15-20 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Гентамицин	4-5 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Тобрамицин	3-5 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Моксифлоксацин	0,4 г в/в каждые 24 ч
Левифлоксацин	0,5 г в/в каждые 12-24 ч
Ципрофлоксацин	0,6 г в/в каждые 12 ч или 0,4 г в/в каждые 8 ч
Офлоксацин	0,4 г в/в каждые 12 ч
Ванкомицин	15-20 мг/кг в/в каждые 12 ч
Линезолид	0,6 г в/в каждые 12 ч
Рифампицин	0,6 г в/в каждые 24 ч
Оселтамивир	0,075 г внутрь каждые 12 ч <sup>1</sup>
Занамивир	10 мг ингаляционно каждые 12 ч

<sup>1</sup> Доза может быть увеличена до 0,15 мг 2 раза в день, однако убедительных преимуществ такого режима дозирования на данный момент не получено