

Рабочая группа Европейского респираторного общества по сотрудничеству с Европейским Обществом по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID)

## Клиническое руководство по ведению больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей

Опубликовано в Eur. Respir. J. 2005; 26: 1138–1180

M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig, G. Huchon, M. Ieven, A. Ortqvist, T. Schaberg, A. Torres, G. van der Heijden, T.J.M. Verheij

## Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections

### Введение

После 1998 г., когда было опубликовано клиническое руководство Европейского респираторного общества (ERS) по инфекциям нижних отделов дыхательных путей (ИНДП) [1], повысился уровень доказательной базы, усовершенствовались методы разработки руководств. Новое руководство создано с учетом этих изменений.

Для обзора публикаций по этой теме был выполнен систематический поиск литературы за период с 1966 г. по 31 декабря 2002 г. с критической оценкой соответствующих результатов по их уровню доказательности и переработкой в клинические рекомендации (табл. 1).

Приведенный ниже текст представляет собой резюме руководства и обсуждение доказательств, лежащих в его основе, и состоит из следующих разделов: ведение больных вне стационара, стационарное ведение больных с внебольничной пневмонией, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), обострение воспалительного процесса при бронхоэктазах, профилактика инфекций. Эти разделы наряду с методологическими подробностями, определениями, информацией по эпидемиологии, микробиологии, факторам риска (ФР), фармакодинамике и фармакокинетики антимикробных препаратов и таблицами по градации уровней доказательности можно найти в Приложениях 1–3, которые находятся на сайтах ERS ([www.ers-net.org/guidelines](http://www.ers-net.org/guidelines)) и Европейского Общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID) ([www.escmid.org](http://www.escmid.org)). Читателю настоятельно рекомендуется ознакомиться с ними.

### Как были разработаны рекомендации по применению антибиотиков?

Создание рекомендаций по применению антибиотиков заслуживает отдельного комментария. Как и другие рекомендации, они основаны как на доказательствах эффективности, так и нежелательных эффектах каждого антибиотика. В то же время отсутствуют чет-

кие доказательства по использованию отдельных антибиотиков. Это обусловлено частично тем, что исследования отдельного антибиотика не охватывают всех аспектов его применения, а также вариабельностью таких факторов, как распространенность антибиотикорезистентности основных возбудителей, например *S. pneumoniae*, что может влиять на рекомендации по применению антибиотиков в различных географических зонах и не позволяет выработать единую рекомендацию. Антибиотикорезистентность широко распространена в некоторых странах, но ее клиническое значение часто остается неясным. Большинство клинических исследований эффективности антибиотика имеют недостаточную для оценки результатов лечения статистическую силу, характери-

Таблица 1  
Уровни рекомендаций (с А1 до С4)

Уровни рекомендаций	
A	Стабильные доказательства = четкий результат
B	Нестабильные доказательства = нечеткий результат
C	Недостаточные доказательства = соглашение
Индекс рекомендаций	
	Исследования с профилактическими и терапевтическими вмешательствами <sup>†</sup>
1	СО или МА РКИ;
2	1 РКИ или > 1 РКИ, но не СО или МА;
3	1 когортное исследование или > 1 когортного исследования, но не СО или МА;
4	Другие
	Диагностические, прогностические, этиологические и другие типы исследований
1	СО или МА когортных исследований
2	1 когортное исследование или > 1 когортного исследования, но не СО или МА;
3	Другие

Примечание: СО – систематический обзор; МА – метаанализ; <sup>†</sup> – включая неблагоприятные воздействия.

зуются выборочным включением пациентов в исследование, отсутствием "слепого" метода, недостаточной оценкой влияния на более широкие популяции (особенно относительно антибиотикорезистентности). Следовательно, такие исследования можно использовать только для подтверждения общего мнения авторов данных рекомендаций.

Рекомендации по использованию антибиотиков следует интерпретировать с учетом вышеизложенного, и необходимо помнить, что рекомендации по конкретным антибиотикам нельзя использовать во всех клинических ситуациях. Когда антибиотик имеет статус "предпочтительного", нужно иметь в виду, что, с точки зрения авторов и на основании клинических доказательств, этот антибиотик в обычной повседневной практике может иметь преимущества перед другими. Это не значит, что другие антибиотики менее эффективны; в иных, реже встречающихся ситуациях, они могут быть более предпочтительными.

## Резюме рекомендаций

### Ведение вне стационара

#### Диагноз

*Когда следует думать об аспирационной пневмонии?*

У больных с затрудненным глотанием, которые имеют признаки острой ИНДП. Этим больным следует выполнять рентгенограмму органов грудной клетки (С3).

*Когда следует думать о сердечной недостаточности?*

У больных старше 65 лет с ортопноэ, смещенным верхушечным толчком и / или инфарктом миокарда в анамнезе (С3).

*Когда следует думать о тромбозах легочной артерии?*

У больных с одним из следующих признаков: тромбоз глубоких вен или тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе, постельный режим в последние 4 нед., либо злокачественные заболевания (С3).

*Когда следует думать о хронической патологии органов дыхания?*

У больных, имеющих как минимум два из следующих признаков: хрипы, удлиненный выдох, курение в анамнезе, признаки аллергии. Таким больным следует провести функциональное исследование легких (С3).

*Как провести дифференциальную диагностику между пневмонией и другими инфекциями дыхательных путей?*

Подозрение на пневмонию возникает при наличии острого кашля и одного из следующих признаков: новые фокальные симптомы в грудной клетке, одышка, тахипноэ, лихорадка свыше 4 дней.

При подозрении на пневмонию для подтверждения диагноза следует провести рентгенографию органов грудной клетки (С1).

*Должен ли врач первичного звена назначать исследования для уточнения микробиологической этиологии ИНДП?*

В учреждениях первичного звена микробиологические исследования обычно не рекомендуются (С1–С3).

#### Лечение

*Следует ли лечить острый кашель?*

Больным с сухим и упорным кашлем можно выписывать декстрометорфан и кодеин (С1). Отхаркивающие препараты, муколитики, антигистаминные препараты и бронходилататоры не должны назначаться в учреждениях первичного звена при острой ИНДП (А1).

*Когда следует назначать антибиотики при ИНДП?*

О лечении антибиотиками больного с ИНДП следует думать в следующих ситуациях: предполагаемая, либо подтвержденная, пневмония (см. "Как провести дифференциальную диагностику между пневмонией и другими инфекциями дыхательных путей?"), некоторые обострения ХОБЛ (см. "Каковы показания к назначению антибиотиков при обострении ХОБЛ?"), лихорадящие больные старше 75 лет, сердечная недостаточность, инсулинозависимый сахарный диабет, тяжелые неврологические нарушения (например, инсульт; С2).

*Каковы показания к назначению антибиотиков при обострении ХОБЛ?*

При обострении ХОБЛ антибиотики назначаются больным, имеющим все три симптома: усиление одышки, увеличение объема мокроты, усиление гнойного характера мокроты. Кроме того, антибиотики следует назначать при обострениях у больных тяжелой ХОБЛ (С1).

*Какие антибиотики должны применяться при ИНДП?*

Антибиотиками выбора являются тетрациклин и амоксициллин. При гиперчувствительности к ним хорошей альтернативой в странах с низкой резистентностью пневмококка к макролидам являются новые макролиды, такие как азитромицин, рокситромицин или кларитромицин. При выборе антибиотика следует учитывать местные особенности антибиотикорезистентности. При клинически значимой резистентности ко всем антибиотикам 1-го ряда возможно назначение левофлоксацина или моксифлоксацина (С4; табл. 2).

*Эффективна ли противовирусная терапия у больных с ИНДП?*

Эмпирическое назначение противовирусных препаратов у больных с предположительным гриппом обычно не рекомендуется (В1). Противовирусное лечение может назначаться только больным с высоким риском, имеющим типичные симптомы гриппа (лихорадка, миалгия, общая слабость и респираторная инфекция) дольше 2 дней во время эпидемии гриппа (С1).

**Как следует мониторировать состояние больных с ИНДП?**

Пациенту рекомендуется повторный визит, если симптомы сохраняются дольше 3 нед.

Клинический эффект антибактериальной терапии следует ожидать в течение 3 дней, и больной должен повторно связаться со своим врачом, если этот эффект незначительный. Тяжелобольные, например, имеющие как минимум два из следующих симптомов (высокая лихорадка, тахипноэ, одышка, сопутствующая патология, возраст старше 65 лет), должны быть повторно осмотрены уже через 2 дня после 1-го визита.

Всем пациентам и лицам из их окружения рекомендуется повторно показаться врачу, если: лихорадка сохраняется дольше 4 дней, нарастает одышка, пациенты отказываются от питья, нарушается сознание (С3).

**Ведение в стационаре****Внебольничная пневмония****Кого следует направлять в стационар?**

Решение о госпитализации остается клиническим решением. Однако это решение должно подкрепляться хотя бы одним объективным методом оценки степени риска. В данной ситуации такими методами являются индекс тяжести пневмонии (*PSI – Pneumonia Severity Index*) или индекс *CURB* (нарушения сознания, уро-

вень мочевины, частота дыхания, артериальное давление; см. ниже). У больных с индексом тяжести пневмонии IV или V и / или индексом *CURB*  $\geq 2$  следует серьезно обсудить вопрос госпитализации (А3).

Также необходимо учитывать дополнительные требования по ведению больных и социальные факторы, не связанные с тяжестью пневмонии.

**Когда следует думать о направлении в отделение интенсивной терапии (ОИТ)?**

Решение о направлении в ОИТ принимается в случаях острой дыхательной недостаточности, тяжелого сепсиса или септического шока, рентгенологических признаков распространенных инфильтратов.

Наличие как минимум двух из следующих критериев означает тяжелое течение внебольничной пневмонии (ВП) и может использоваться для решения вопроса о направлении в ОИТ: систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст., тяжелая дыхательная недостаточность (отношение напряжения кислорода в артериальной крови  $PaO_2$  к фракции кислорода во вдыхаемой смеси  $FiO_2 < 250$ ), вовлечение в процесс более чем двух долей по данным рентгенографии (мультилобарное поражение), потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) либо в вазопрессорах  $> 4$  ч (септический шок; А3).

**Какие лабораторные исследования следует проводить?**

Количество лабораторных и микробиологических анализов определяется тяжестью пневмонии (А3).

**Таблица 2**  
**Резюме рекомендаций по применению антибиотиков<sup>#</sup>**

Условия	Тип ИНДП	Тяжесть / подгруппа	Лечение	
			Предпочтительное	Альтернативное*
Амбулаторные	ИНДП <sup>+</sup>	Все	Амоксициллин или тетрациклины <sup>§</sup>	Ко-амоксилав, макролиды <sup>†</sup> , левофлоксацин, моксифлоксацин
Стационар	ХОБЛ <sup>+</sup>	Легкая	Амоксициллин или тетрациклины <sup>§</sup>	Ко-амоксилав, макролиды <sup>†</sup> , левофлоксацин, моксифлоксацин
Стационар	ХОБЛ	Среднетяжелая / тяжелая	Ко-амоксилав	Левофлоксацин, моксифлоксацин
Стационар	ХОБЛ	Плюс ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин	
Стационар	ВП	Нетяжелая	Пенициллин G $\pm$ макролиды <sup>†</sup> ; аминопенициллин $\pm$ макролиды <sup>†</sup> ; ко-амоксилав $\pm$ макролиды <sup>†</sup> ; цефалоспорины II или III поколения $\pm$ макролиды <sup>†</sup> .	Левофлоксацин, моксифлоксацин
Стационар	ВП	Тяжелая	Цефалоспорины III поколения + макролиды <sup>†</sup>	Цефалоспорины III поколения + (левофлоксацин или моксифлоксацин)
Стационар	ВП	Тяжелая и ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Цефалоспорины с антипсевдомонадной активностью + ципрофлоксацин	Ацилуридопенициллин/ингибитор $\beta$ -лактамаз + ципрофлоксацин или карбапенем + ципрофлоксацин
Стационар	Бронхоэктазы	Нет ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>		Амоксициллин клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин
		ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>		Ципрофлоксацин

Примечание: \* – см. вводные параграфы о происхождении используемых терминов; \* – следует применять в случае гиперчувствительности к наиболее предпочтительным препаратам или широко распространенной клинически значимой резистентности в данной популяции. В некоторых странах Европы должны применяться только "альтернативные" препараты; <sup>+</sup> – антибактериальная терапия может не потребоваться (см. в тексте показания к антибактериальной терапии); <sup>§</sup> – тетрациклин или доксициклин; <sup>†</sup> – эритромицин, кларитромицин, рокситромицин или азитромицин. Альтернативным препаратом может быть телитромицин в амбулаторных условиях или в стационаре при обострении ХОБЛ или ВП. Однако опыт клинического применения этого антибиотика слишком ограничен для разработки рекомендаций по его использованию. Пероральные цефалоспорины обычно не рекомендуются из-за плохой фармакокинетики. Рекомендации по дозам см. в Приложении 3.

**Какова ценность посева крови при ВП?**

Посевы крови следует проводить у всех больных ВП, нуждающихся в госпитализации (А3).

**Какие другие инвазивные исследования могут быть полезны в диагностике ВП?**

При лабораторной диагностике могут использоваться следующие инвазивные методики: 1) диагностический торакоцентез должен выполняться при наличии значительного количества жидкости в плевральной полости (А3); 2) ввиду потенциальных осложнений решение о трансторакальной пункционной биопсии должно приниматься только индивидуально у отдельных тяжелых больных с ограниченными инфильтратами, у которых менее инвазивные исследования были диагностически неинформативными (А3); 3) при неразрешающейся пневмонии желателен выполнять защищенную браш-биопсию слизистой оболочки бронхов и бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ) (А3). Материал для исследований из нижних отделов дыхательных путей можно получить при бронхоскопии у интубированных и части неинтубированных больных, если это позволяет состояние газообмена (А3).

**Каково значение исследования мокроты?**

Если у больного ВП можно своевременно получить гнойную мокроту, рекомендуется окраска ее по Граму (А3).

Посев гнойной мокроты на бактериальную флору в соответствии с морфотипированием по Граму, выполненный правильно, является ценным исследованием для идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам (В3).

**Чем могут помочь в диагностике ВП исследования антигенов?**

Определение антигена 1-й серогруппы *Legionella pneumophila* в моче рекомендуется у больных тяжелой ВП и у других пациентов при клиническом или эпидемиологическом подозрении на эту инфекцию (А3).

**Таблица 3**

**Предпочтительные и альтернативные варианты лечения (при отсутствии особых ситуаций) госпитализированных больных со среднетяжелой ВП (С4)**

Предпочтительное*	Альтернативное*
Пенициллин G ± макролид <sup>†</sup>	Левифлоксацин <sup>§</sup>
Аминопенициллин ± макролид <sup>†,§</sup>	Моксифлоксацин <sup>§,†</sup>
Аминопенициллин / ингибитор β-лактамаз <sup>§</sup> ± макролид <sup>†</sup>	
Цефалоспорины II или III поколения без антипсевдомонадной активности ± макролид <sup>†</sup>	

Примечание: \* – в районах с низкой резистентностью пневмококка; \* – в районах с повышенной резистентностью пневмококка или выраженной непереносимостью предпочтительных антибиотиков; † – новые макролиды более предпочтительны, чем эритромицин; § – один и тот же препарат может быть использован при ступенчатой схеме лечения; † – среди всех фторхинолонов моксифлоксацин имеет наибольшую антипневмококковую активность. Опыт применения кетолидов ограничен, но они могут использоваться как альтернативный вариант при показаниях к пероральной терапии. Рекомендации по дозам см. в Приложении 3.

**Чем могут помочь в диагностике пневмонии серологические исследования?**

Серологические исследования при ВП не рекомендуются (А3).

Серологические тесты для выявления *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) и *Legionella* более целесообразны в эпидемиологических исследованиях, чем в рутинном ведении больных (А3).

**Используются ли амплификационные тесты в диагностике ВП?**

Молекулярная диагностика может использоваться для выявления вируса гриппа и респираторно-синтициального вируса (RS-вируса) в зимний период, а также для выявления атипичных возбудителей, если результаты могут быть получены достаточно быстро, чтобы повлиять на лечение.

**Какие принципы должны использоваться в лечении?**

Антибактериальная терапия является эмпирической и соответствует индивидуальному риску летального исхода. Оценка тяжести пневмонии (легкая, среднетяжелая, тяжелая) включает в себя и решение о месте лечения больного (амбулаторно, в стационаре, в ОИТ; А4). Антибактериальную терапию следует начинать как можно раньше (А3).

При назначении первоначальной эмпирической антибактериальной терапии следует учитывать следующие принципы: 1) предполагаемый круг возбудителей в соответствии с тяжестью пневмонии и другими ФР; 2) местные особенности антибиотикорезистентности; 3) переносимость и токсичность антибиотиков для конкретного больного.

**Какое первоначальное эмпирическое лечение рекомендуется?**

Варианты лечения госпитализированных больных со среднетяжелой и тяжелой ВП приведены в табл. 3 и 4, соответственно.

**Какое лечение рекомендуется при конкретных выделенных возбудителях?**

Подробности см. в приведенном ниже разделе "Какое лечение рекомендуется при конкретных выделенных возбудителях?"

**Таблица 4**  
**Варианты лечения больных с тяжелой ВП (С4)**

Нет ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i> (см. табл. 12)
Цефалоспорины III поколения без антипсевдомонадной активности + макролид* или Цефалоспорины III поколения без антипсевдомонадной активности + (моксифлоксацин или левифлоксацин)
ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i> (см. табл. 12)
Цефалоспорины с антипсевдомонадной активностью* или Ацилуридопенициллин / ингибитор β-лактамаз или Карбапенем + ципрофлоксацин

Примечание: \* – новые макролиды более предпочтительны, чем эритромицин; \* – цефепим, но не цефтазидим. Рекомендации по дозам см. в Приложении 3.

**Какова должна быть продолжительность лечения?**

Необходимая продолжительность антибактериальной терапии не установлена. В сравнительных исследованиях обычная длительность лечения составляет 7–10 дней. При обнаружении внутриклеточных возбудителей, таких как *Legionella spp.*, лечение следует продолжать как минимум 14 дней (С4).

**Когда следует назначать внутривенные антибиотики и когда заменять их на пероральные?**

В случаях легкого течения пневмонии можно с самого начала назначать пероральные антибиотики (А3). У больных со среднетяжелой пневмонией целесообразно использовать ступенчатый подход к лечению во всех случаях, кроме наиболее тяжелых. Оптимальное время перевода пациента с внутривенного на пероральный прием антибиотиков пока не установлено; вероятно, это решение должно приниматься в соответствии с динамикой клинических проявлений (А3).

**Какие дополнительные виды лечения рекомендуются?**

Назначение низкомолекулярного гепарина показано больным с острой дыхательной недостаточностью (А3). Использование неинвазивной вентиляции легких пока не входит в стандарты лечения, но может рассматриваться в некоторых ситуациях, особенно у больных ХОБЛ (В3). Дополнительных мероприятий требует лечение тяжелого сепсиса и септического шока (А3). Стероиды не применяются в лечении пневмонии, за исключением септического шока (А3).

**Как следует оценивать эффективность терапии, и когда проводить повторную рентгенограмму легких?**

Ответ на терапию следует оценивать по простым клиническим критериям, включающим температуру тела, респираторные и гемодинамические показатели. Эти же параметры применяют при решении вопроса о выписке больного из стационара (А3). Достижение окончательного результата лечения, в том числе рентгенологического разрешения, требует более длительного времени. Решение о выписке принимают на основании четких показателей стабилизации клинического состояния (А3).

**Какова должна быть тактика в отношении больных, у которых лечение неэффективно?**

Следует различать два типа неэффективности лечения: пневмонию, не отвечающую на терапию, и медленно разрешающуюся пневмонию (А3). Тактика при пневмонии, не отвечающей на терапию, зависит от клинической ситуации. При нестабильном состоянии пациентов после 2-й смены эмпирически назначаемых антибиотиков следует повторно провести полный анализ всех данных. Это не является необходимым для больных в стабильном состоянии. При медленно разрешающейся пневмонии состояние больного должно быть повторно проанализировано в соответствии с клинической ситуацией и индивидуальными ФР (С3).

**Обострения ХОБЛ****Какие из больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, должны получать антибактериальную терапию?**

Антибактериальная терапия должна назначаться следующим больным, госпитализированным по поводу обострения ХОБЛ: 1) больным, имеющим все 3 признака: усиление одышки, увеличение объема мокроты, усиление гнойного характера мокроты (обострение I типа по *Anthonisen*; А2); 2) больным, имеющим только два из трех вышеперечисленных признаков (обострение II типа по *Anthonisen*), в том числе усиление гнойного характера мокроты (А2); 3) больным с тяжелым обострением, нуждающимся в искусственной или неинвазивной вентиляции легких (А2); 4) антибиотики, как правило, не рекомендуются при обострении II типа по *Anthonisen*, не сопровождающимся усилением гнойного характера мокроты, и обострении III типа (когда имеется один или ни одного из вышеперечисленных признаков; А2).

**Как следует классифицировать больных с обострением ХОБЛ для определения направления терапии?**

Для определения лечебной стратегии рекомендуется выделять следующие группы больных ХОБЛ: группа А – больные, не нуждающиеся в госпитализации (легкая ХОБЛ, см. раздел "Амбулаторное ведение"; А3); группа В – больные, нуждающиеся в направлении в стационар (среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ), но не имеющие ФР инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*, А3); группа С – больные, нуждающиеся в направлении в стационар (среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ) и имеющие ФР инфицирования *P. aeruginosa* (А3).

**Каковы ФР инфицирования *P. aeruginosa*?**

Для подозрения на инфицирование *P. aeruginosa* необходимы как минимум 2 фактора из следующих четырех: 1) недавняя госпитализация (А3); 2) частое (более чем 4 курса в год) или недавнее (в последние 3 мес.) назначение антибиотиков (А3); 3) тяжелое течение ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) < 30 %; А3); 4) выделение *P. aeruginosa* во время предшествующих обострений или носительство *P. aeruginosa* (А3).

**Какие микробиологические исследования рекомендуются у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ?**

Больным с тяжелым обострением ХОБЛ (группа С), при наличии микроорганизмов, трудно поддающихся лечению (*P. aeruginosa*), потенциальной резистентности к антибиотикам (предшествующее лечение антибиотиками или пероральными стероидами, длительное течение болезни, частота обострений более 4 в год, ОФВ<sub>1</sub> < 30 %) рекомендуется посев мокроты или эндотрахеального аспирата (для больных, находящихся на ИВЛ; А3).

Какая первоначальная антибактериальная терапия рекомендуется для больных, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ?

У больных без ФР инфицирования *P. aeruginosa* возможны несколько вариантов антибактериальной терапии. Выбор антибиотика зависит от тяжести обострения, местной антибиотикорезистентности, переносимости антибиотиков пациентом, их стоимости и отношения больного к лечению. Амоксициллин или тетрациклин рекомендуются при легких обострениях (и могут, как правило, назначаться на дому), ко-амоксициллин – при среднетяжелых и тяжелых обострениях у госпитализированных больных (A2).

У больных, имеющих ФР инфицирования *P. aeruginosa*, антибиотиком выбора при пероральном назначении является ципрофлоксацин. При необходимости парентерального назначения рекомендуются ципрофлоксацин или  $\beta$ -лактамы с антипсевдомонадной активностью. Возможно дополнительно назначение аминогликозидов (A2).

Путь введения антибиотика – пероральный или внутривенный – зависит от стабильности клинического состояния больного и тяжести обострения. Перевод с внутривенного на пероральный прием рекомендуется через 3 дня стационарного лечения, если пациент находится в стабильном состоянии (A3).

Какая тактика рекомендуется в отношении больного с обострением ХОБЛ, не отвечающего на терапию?

После тщательного анализа неинфекционных причин неэффективности лечения (например, неадекватное лечение, ГЭЛА, сердечная недостаточность и другие) рекомендуется повторный тщательный микробиологический анализ, как описано в разделе о микробиологической диагностике (C3).

Рекомендации по лечению больных при отсутствии эффекта включают смену антибиотика на препарат с высокой активностью против *P. aeruginosa*, антибиотикорезистентных и неферментирующих штаммов *S. pneumoniae* и корректировку антибактериальной терапии в соответствии с результатами микробиологического исследования (C3).

Общие рекомендации при обострении воспалительного процесса при бронхоэктазах

Общие рекомендации следующие: 1) периодический контроль за носительством микрофлоры (B3); 2) у большинства больных с обострением хороший эффект дает антибактериальная терапия (B3); 3) в большинстве случаев до начала антибактериальной терапии рекомендуется посев мокроты, особенно у больных, нуждающихся в госпитализации (B3); 4) при эмпирическом назначении антибиотиков следует оценить возможный риск инфицирования *P. aeruginosa* (B3). Рекомендованные антибиотики суммированы в табл. 5. Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть скорректирована в соответствии с результатами посева мокроты (A3).

## Профилактика

### Профилактика другими методами, помимо вакцинации

Предотвращает ли ИНДП пероральная иммунизация бактериальными экстрактами?

Использование пероральной вакцины против *Haemophilus influenzae* (*H. Influenzae*; B1) или бактериальных экстрактов (ОМ-85 BV; B2) у больных с хроническим бронхитом (ХБ) или ХОБЛ не рекомендуется.

Какова роль профилактической антибактериальной терапии при ХБ или ХОБЛ?

Профилактическое использование антибиотиков у больных с ХБ или ХОБЛ не рекомендуется (A1).

По мнению экспертов, у отдельных пациентов с бронхоэктазами и частыми обострениями инфекционного процесса возможна длительная антибактериальная терапия, но для разработки доказательных рекомендаций по этому вопросу отсутствуют контролируемые исследования (C4).

Использование небулизированных антибиотиков для профилактики ИНДП у больных с бронхоэктазами не исследовалось на систематической основе, следовательно, доказательства целесообразности такого применения отсутствуют, и этот способ антибактериальной терапии не рекомендуется (C4).

Предотвращает ли ИНДП антибактериальная терапия инфекций верхних отделов дыхательных путей?

Антибактериальная терапия инфекций верхних отделов дыхательных путей (ИВДП) не предотвращает ИНДП (A1).

Предотвращает ли ИНДП терапия ингаляционными стероидами и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия?

Регулярное использование ингаляционных стероидов (B1) и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (C4) в качестве профилактики ИНДП не рекомендуется. Это не значит, что эти препараты не предотвращают

**Таблица 5**  
**Антибиотики, рекомендуемые при обострении инфекционного процесса при бронхоэктазах (C4)**

	Пероральное лечение	Парентеральное лечение
Нет риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Амоксициллин-клавуланат	Амоксициллин-клавуланат
	Моксифлоксацин	Цефтриаксон
	Левифлоксацин	Цефотаксим
		Моксифлоксацин
		Левифлоксацин
Риск инфицирования <i>P. aeruginosa</i> <sup>#</sup>	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин + $\beta$ -лактамы с антипсевдомонадной активностью* или аминогликозид

Примечание: <sup>#</sup> – используются те же критерии, что и при обострении ХОБЛ; <sup>\*</sup> – цефтазидим, цефепим, карбапенемы, пиперациллин-тазобактам. Рекомендации по дозам см. в Приложении 3.

обострения ХОБЛ, но данный аспект выходит за рамки этого документа.

#### *Предотвращает ли ИНДП регулярная физиотерапия?*

Физиотерапия не рекомендуется в качестве профилактики ИНДП (С4).

#### *Предотвращают ли противовирусные препараты инфицирование вирусом гриппа?*

Профилактика гриппа с помощью противовирусных препаратов рекомендуется только в нестандартных ситуациях (например, при вспышке гриппа в закрытом коллективе; А1).

#### *Возможно ли использование пероральных муколитиков для профилактики ИНДП?*

Регулярное использование пероральных муколитиков у больных с ХБ или ХОБЛ в качестве профилактики ИНДП не рекомендуется (В1). Регулярное использование пероральных муколитиков у больных с бронхоэктазами в качестве профилактики ИНДП также не рекомендуется (В1).

#### *Существуют ли доказательства, что гомеопатические препараты предотвращают ИНДП?*

Использование гомеопатических препаратов в качестве профилактики ИНДП не рекомендуется (С4).

#### **Профилактика путем вакцинации**

##### *Может ли противогриппозная вакцинация использоваться для профилактики ИНДП?*

Существуют следующие рекомендации для противогриппозной вакцинации: 1) Противогриппозная вакцинация должна проводиться ежегодно лицам с повышенным риском развития осложнений гриппа (А1). Вакцинация рекомендуется иммунокомпетентным взрослым, принадлежащим к одной или нескольким из следующих категорий: возраст старше 65 лет, пребывание в интернатах по уходу, хронические сердечно-сосудистые заболевания, хронические легочные заболевания, сахарный диабет, хроническая почечная патология, гемоглобинопатии, беременные женщины, у которых II и III триместр беременности попадает в сезон заболеваемости гриппом. 2) Повторные вакцинации безопасны и не снижают иммунного ответа (В1). 3) У взрослых предпочтительнее инактивированная, а не живая ослабленная вакцина (А1). 4) Рекомендуется ежегодная вакцинация медицинских работников, особенно работающих с пожилым контингентом или другими группами высокого риска (В2).

##### *Следует ли использовать пневмококковую вакцину для профилактики ИНДП?*

Для пневмококковой вакцинации существуют следующие рекомендации: 1) доказательства эффективности вакцинации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной не настолько сильные,

как для противогриппозной вакцинации, но рекомендуется вакцинировать всех взрослых, имеющих риск пневмококковой инфекции (В4). 2) ФР пневмококковой инфекции являются: возраст старше 65 лет, пребывание в стационаре или интернате по уходу, деменция, синкопальные состояния, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, ХОБЛ, пневмонии в анамнезе, хронические заболевания печени, диабет, функциональная или анатомическая аспления, хроническое вытекание спинномозговой жидкости (В3). Хотя курение является значительным ФР у здоровых молодых людей, в этой группе следует принимать меры к уменьшению курения, как активного, так и пассивного. 3) Ревакцинация рекомендуется пожилым людям через 5–10 лет после 1-й вакцинации (В3).

##### *Какова наилучшая тактика проведения вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции?*

Для достижения адекватной вакцинации групп риска необходимы активные действия по внедрению одной или обеих вакцин в практику.

## **Ведение больных вне стационара**

### **Диагностика**

Амбулаторные больные обращаются к врачу общей практики с жалобами на кашель и одышку, но не с готовыми диагнозами бронхита, астмы или пневмонии. Этот раздел посвящен симптомам, особенно тем, которые могут указывать на поражение нижних дыхательных путей, например, кашель, одышка, хрипы, откашливание мокроты, боль в грудной клетке и т. д. Эти симптомы имеют разное отношение к ИНДП (см. раздел "Определения" Приложения 1).

В повседневной практике врача первичного звена существует два основных диагностических принципа. Во-первых, важно установить, вызваны ли жалобы пациента инфекцией или неинфекционным заболеванием, например, астмой, ХОБЛ, сердечной недостаточностью или инфарктом легкого. Во-вторых, при высокой вероятности инфекции дыхательных путей необходимо решить, какой отдел дыхательных путей поражен. Болеет ли пациент острым бронхитом или это пневмония? В-третьих, в идеале врачу общей практики необходимо установить природу возбудителя: имеется ли у пациента вирусная или бактериальная инфекция или их сочетание, и какие именно вирусы и бактерии вызвали болезнь? Слово "в идеале" здесь употребляется потому, что исследования, направленные на выявление возбудителей, часто не дают полезной информации.

##### *В каких случаях следует думать об аспирационной пневмонии?*

Аспирацию следует исключать в основном у больных с нарушением глотания, например, при цереброваскулярных расстройствах и некоторых психических

заболеваниях. Тем не менее, исследования, подтверждающие эту точку зрения экспертов, отсутствуют.

#### Рекомендации

Об аспирационной пневмонии следует думать у больных с нарушением глотания и признаками ИНДП. В этих случаях необходима рентгенография органов грудной клетки (С3).

#### Когда следует исключать сердечную недостаточность?

Часто бывает трудно диагностировать сердечную недостаточность. Всего несколько исследований посвящено диагностике этого состояния в первичных медицинских учреждениях. Как показало исследование 259 больных с подозрением на сердечную недостаточность, наличие левожелудочковой дисфункции лучше всего подтверждают инфаркт миокарда в анамнезе и смещение верхушечного толчка [2]. В другом исследовании факторами, делающими вероятным диагноз сердечной недостаточности, были пожилой возраст, мужской пол, ортопноэ, инфаркт миокарда в анамнезе и отсутствие ХОБЛ [3].

#### Рекомендации

Сердечную недостаточность следует исключать у больных старше 65 лет с ортопноэ либо смещением верхушечного толчка и / или инфарктом миокарда в анамнезе (С3).

#### Когда следует думать о ТЭЛА?

ТЭЛА может проявляться обычным острым кашлем и трудно отличима от ИНДП. Признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), постельный режим в последние 4 нед., ТЭЛА или ТГВ в анамнезе, кровохарканье, тахикардия свыше 100 в 1 мин и наличие злокачественных заболеваний делают диагноз ТЭЛА более вероятным [4].

#### Рекомендации

О ТЭЛА следует думать при наличии следующих признаков: ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, постельный режим в последние 4 нед., злокачественные заболевания (С3).

#### Когда следует думать о хронических заболеваниях дыхательных путей?

Обострения хронической легочной патологии, например, астмы или ХОБЛ, также могут проявляться кашлем, мокротой и одышкой. Несколько проведенных исследований показали, что значительная часть больных с острым кашлем или диагнозом острого бронхита на самом деле болеют астмой или ХОБЛ (до 45 % больных с острым кашлем длительностью более 2 нед.) [5–7]. Хрипы, удлинение выдоха, курение, аллергические реакции в анамнезе и женский пол повышают вероятность астмы / ХОБЛ [5]. Это также подтверждалось тем, что  $\beta$ -агонисты и стероиды были эффективны при таких обострениях.

#### Рекомендации

Для выявления хронической легочной патологии у больных, имеющих как минимум два из следующих признаков: хрипы, удлинение выдоха, курение, симптомы аллергии – следует провести исследование легочной функции (С3).

В то же время продолжается дискуссия, являются ли обострения астмы и ХОБЛ фактически бактериальной или вирусной ИНДП у таких больных. Вирусные инфекции дыхательных путей могут быть триггерами обострений, но остается спорным вопрос о роли бактериальной инфекции в обострениях. Отношение к этой неопределенности в повседневной клинической практике обсуждается в разделе "Лечение".

#### Как дифференцировать пневмонию и другие инфекции дыхательных путей?

Такие респираторные симптомы, как кашель и одышка, могут быть вызваны воспалением в трахее, бронхах, бронхиолах и легочной паренхиме. Кашлевые рецепторы также находятся в верхних дыхательных путях, следовательно, кашель может возникать и при ИВДП. Однако не установлено, насколько часто ИВДП являются причиной кашля. Исследования, посвященные связи кашля, например, с синуситами, проводились только у больных с хроническим кашлем и имели ряд методологических дефектов. Таким образом, в настоящее время нет доказательств, подтверждающих широко распространенную версию о постназальном затекании как причине острого кашля [8–10]. Однако это не означает, что больные ИВДП не могут одновременно иметь и ИНДП.

Дифференциальный диагноз между трахеитом и острым бронхитом в повседневной практике невозможен и не нужен. Часто эти две патологии объединяют и используют термин "острый трахеобронхит". Дифференциальный диагноз между острым бронхитом и пневмонией, с одной стороны, представляется важным. Пневмония – более тяжелая инфекция, чем острый бронхит, с более высоким риском осложнений и более длительной симптоматикой.

"Золотым" стандартом для диагностики пневмонии является рентгенография органов грудной клетки. Однако симптомы ИНДП крайне распространены (100 на 1 000 человек в год), но только 5–10 % этих больных болеют пневмонией. Это означает, что нерационально с экономической точки зрения выполнять рентгенографию легких всем больным с признаками поражения нижних дыхательных путей.

Было проведено несколько исследований о диагностическом значении различных симптомов при наличии инфильтрации на рентгенограмме легких. Однако интерпретация результатов этих исследований затруднительна из-за небольшого числа больных с пневмонией, включенных в исследования. Исходя из них, притупление перкуторного звука или шум трения плевры встречаются у небольшой части больных пневмонией; если эти симптомы выявля-



ются, вероятность пневмонии очень высока. Но отсутствие этих признаков не исключает наличия пневмонии. В другом исследовании было показано, что 39 % больных с фокальными аускультативными изменениями имели пневмонию против 5–10 % случаев пневмонии среди всех больных с острым кашлем. У больных без фокальной симптоматики такая вероятность снижалась с 5–10 % до 2 % [11]. Только несколько исследований изучали диагностическую ценность комбинации жалоб и симптомов, с чем ежедневно сталкиваются практические врачи. В этих моделях были представлены лихорадка, отсутствие симптомов ИВДП, одышка / тахипноэ и патологические симптомы в грудной клетке при врачебном осмотре. Однако диагностическая ценность ни одного из этих алгоритмов не оценивалась должным образом на других популяциях.

Также обсуждается информативность дополнительных исследований, таких как С-реактивный белок (СРБ). Некоторые авторы показали, что при повышении уровня СРБ в сыворотке крови (> 50 мг / мл) увеличивается вероятность пневмонии у данного больного [13, 14]. Но удовлетворительных данных о дополнительной диагностической ценности СРБ после анамнеза и врачебного осмотра пока не получено.

На основании дискуссии в литературе и анализа, проведенного членами Рабочей группы *ERS*, разработана следующая диагностическая концепция.

#### Рекомендации

Пневмония должна исключаться при наличии острого кашля и одного из следующих признаков: новые фокальные симптомы в грудной клетке при врачебном осмотре, одышка, тахипноэ, лихорадка дольше 4 дней. В этих случаях для подтверждения диагноза пневмонии должна выполняться рентгенография легких (С1).

#### Должен ли врач первичного звена исследовать возможную микробиологическую этиологию ИНДП?

Основная цель микробиологической диагностики заключается в выявлении больных, которым требуется антибактериальная терапия, и выборе антибиотика узкого спектра действия для уменьшения резистентности, побочных эффектов и стоимости лечения. Кроме того, здравоохранение иногда заинтересовано в выявлении определенных возбудителей, например, микобактерии туберкулеза и легионеллы. С другой стороны, следует помнить, что у большей части больных с ИНДП антибактериальная терапия не дает улучшения независимо от этиологии заболевания. Микробиологическая диагностика может быть полезной только в некоторых подгруппах больных, например, у детей раннего возраста, пожилых и больных с тяжелой сопутствующей патологией, такой как ХОБЛ, сердечная недостаточность, сахарный диабет.

Микробиологические исследования в данной ситуации показаны для: 1) подтверждения бактериаль-

ной природы ИНДП у данного пациента; 2) выявления возбудителей и оценки их антибактериальной резистентности.

С бактериальным характером ИНДП часто связан цвет откашливаемой мокроты. В одном исследовании с участием больных с обострением ХОБЛ продемонстрирована четкая связь между степенью гнойности мокроты и количеством бактерий в мокроте [15]. Были ли эти результаты подтверждены другими исследователями и применимы ли они к больным без хронической легочной патологии, остается неизвестным. Сывороточный СРБ также используется для подтверждения бактериальной этиологии. Однако результаты этих исследований неоднозначны [16–18]. Исследования диагностической ценности окраски по Граму в медицинских учреждениях первичного звена у больных с ИНДП отсутствуют, но исследования окраски по Граму при ВП, проведенные в стационаре, показали низкую чувствительность в выявлении возможных возбудителей [19]. Эти исследования не учитывали бактериальное носительство (в противоположность инфекции). Маловероятно, что этот тест был бы более информативным в медицинских учреждениях первичного звена, где, как правило, лечатся больные с более легкими формами заболеваний.

Причины, по которым не рекомендуется использование окраски по Граму, относятся и к посевам мокроты и измерению пневмококкового антигена в мокроте и моче. Возможные бактериальные возбудители выявляются только у 20–50 % пациентов, и трудно различить носительство и активную бактериальную инфекцию.

#### Рекомендации

Микробиологические исследования, как правило, не рекомендуются в медицинских учреждениях первичного звена. Дифференциальный диагноз между бактериальной и вирусной инфекцией у таких пациентов затруднителен. Таким образом, лечение назначается на основании оценки тяжести клинического состояния (см. раздел "Лечение"). Кроме того, врач должен учитывать местные особенности антибактериальной резистентности (С1–3).

#### Лечение

Большинство эпизодов ИНДП заканчиваются самопроизвольно и длятся около 1–3 нед. Однако некоторые подгруппы больных нуждаются в симптоматическом или этиотропном лечении. Кроме того, все больные с ИНДП, которые обращаются к своему врачу первичного звена, должны быть проинформированы о тяжести своего заболевания и прогнозе.

#### Следует ли лечить острый кашель?

В целом, кашель следует расценивать как физиологическое явление, которое вызвано воспалением слизистой оболочки дыхательных путей и помогает выводить мокроту из бронхиального дерева. Таким

образом, нелогично подавлять кашель, если больной откашливает мокроту. Однако кашель может быть надсадным и изнуряющим, особенно по ночам. Следовательно, при сухом и частом кашле, мешающем сну, возможно его подавление. У больных с острым кашлем некоторый эффект оказывает декстрометорфан, а исследования кодеина у ряда пациентов показали его неэффективность [20, 21]. Но при хроническом кашле оба препарата уменьшают кашель [22].

#### Рекомендации

Как декстрометорфан, так и кодеин могут назначаться больным с сухим и надсадным кашлем (С1).

Помимо лекарств, подавляющих кашель, существует множество безрецептурных препаратов, воздействующих на кашель. Отхаркивающие, муколитические и антигистаминные средства продаются в достаточном количестве, но стабильные доказательства их эффективности отсутствуют [21]. То же относится к ингаляционным бронхолитикам при неосложненном остром кашле [23].

#### Рекомендации

Отхаркивающие препараты, муколитики, антигистаминные препараты и бронхолитики не должны назначаться при острой ИНДП в медицинских учреждениях первичного звена (А1).

Важно заметить, что тяжелые хронические заболевания, такие как астма, ХОБЛ, сердечная недостаточность, сахарный диабет имеют тенденцию к обострению, когда больной переносит ИНДП. Таким образом, лечащий врач должен на этот период изменить дозировки регулярно принимаемых лекарственных препаратов.

#### Когда следует назначать антибиотики больному с ИНДП?

У среднестатистического больного с неосложненной ИНДП без подозрений на пневмонию в медицинских учреждениях первичного звена антибиотики не имеют преимуществ по сравнению с плацебо. В обзоре по материалам библиотеки Кохрана сделан вывод, что антибактериальная терапия у больного с острым бронхитом имеет весьма умеренный эффект, не превосходящий побочные эффекты лечения. Обзор был лимитирован различными конечными показателями рассматриваемых в нем рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [24, 25]. В некоторых руководствах содержатся выводы, что при ИНДП, проявляющейся острым бронхитом без подозрения на пневмонию, антибиотики не показаны. Такая точка зрения не учитывает, что эффективность антибиотиков никогда не оценивалась у больных с острым бронхитом, имеющим высокий риск развития осложнений. Существуют подтверждения того, что у пожилых больных антибактериальная терапия более эффективна, чем у молодых людей [26]. Больные пневмонией также имеют повышенный риск развития осложнений. Отсутствуют плацебо-контролируемые РКИ с участием амбулаторных

больных с предполагаемой пневмонией. Однако, поскольку большая часть этих предполагаемых пневмоний имеет бактериальную природу и 10–20 % этих пациентов имеют осложненное течение заболевания, рекомендуется также лечить этих больных антибиотиками.

#### Рекомендации

Основываясь на риске развития осложнений в некоторых подгруппах больных с ИНДП, антибактериальная терапия оправдана у больных с ИНДП и: предполагаемой или подтвержденной пневмонией (см. раздел "Как провести дифференциальную диагностику между пневмонией и другими инфекциями дыхательных путей"); отдельными обострениями ХОБЛ (см. раздел "Каковы показания к назначению антибиотиков при обострении ХОБЛ?"); возрастом старше 75 лет и лихорадкой; сердечной недостаточностью; инсулинозависимым сахарным диабетом; тяжелой неврологической патологией (инсульт и т. д.; С2).

#### Каковы показания к назначению антибиотиков при обострении ХОБЛ?

Ведется широкая дискуссия о том, являются ли обострения ХОБЛ на самом деле эпизодами ИНДП у больных ХОБЛ. В повседневной практике большинство обострений лечатся антибиотиками. Результаты исследований антибактериальной терапии у амбулаторных больных противоречивы. Метаанализ показал небольшое улучшение легочной функции [27]. Авторы пришли к выводу, что антибиотики могут быть эффективными, особенно у больных с низким ОФВ<sub>1</sub>. Это заключение было подтверждено при повторном анализе полученных данных, когда пациенты были разделены в зависимости от их исходной легочной функции [28]. Еще один, более поздний метаанализ привел к такому же выводу [29]. Этот вывод, а также тот факт, что в работах, включенных в метаанализ, участвовали как амбулаторные, так и стационарные больные, оставляет неясным, эффективны ли антибиотики при обострениях у всех амбулаторных больных. Два исследования, выполненные в медицинских учреждениях первичного звена, не получили такого результата [30, 31]. Однако данные по больным с тяжелыми обострениями и обострениями легкой и тяжелой ХОБЛ в амбулаторных условиях отсутствуют. Основное клиническое исследование у больных с обострениями ХОБЛ показало умеренный эффект антибиотиков у больных, имевших два или более из следующих трех признаков: увеличение объема мокроты, усиление гнойного характера мокроты и усиление одышки [32]. В итоге, получены некоторые доказательства эффективности антибактериальной терапии у больных тяжелой ХОБЛ и у больных с обострениями, характеризующимися тремя вышеперечисленными симптомами. Однако следует заметить, что эти критерии субъективны и основаны на результатах только одного

исследования. Необходимы дальнейшие работы в этой области.

#### Рекомендации

Антибиотики следует назначать при обострениях ХОБЛ у больных, имеющих, как минимум, следующие симптомы: усиление одышки, увеличение объема мокроты и усиление гнояного характера мокроты. Кроме того, антибиотики могут назначаться при обострениях у больных тяжелой ХОБЛ (С1).

#### Какие антибиотики должны применяться у больных с ИНДП?

Достоверные РКИ этой проблемы отсутствуют. *S. pneumoniae* и в меньшей степени *H. influenzae* являются наиболее распространенными возбудителями при ИНДП (Приложение 1). Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть направлена на этих возбудителей, даже если периодически выявляется *M. pneumoniae*. В то же время следует учитывать местные особенности антибактериальной резистентности возбудителей. Важно заметить, что большинство данных об антибактериальной резистентности в каждой стране происходят из микробиологических лабораторий, в которых очень небольшая часть посевов получена из медицинских учреждений первичного звена. Вероятно, что эти данные переоценивают резистентность вне стационаров. Однако в ряде стран Европы антибактериальная резистентность является проблемой и у амбулаторных больных.

Благодаря доказанной эффективности, огромному опыту использования и низкой стоимости антибиотиками выбора (1-го ряда) являются тетрациклин и амоксициллин, при условии, что местная клинически значимая резистентность к ним отсутствует (см. Приложение 1). Макролиды не рекомендуются при обострениях ХОБЛ из-за низкой активности против *H. influenzae* и очень высокой резистентности пневмококка во многих странах Европы, но могут назначаться при других ИНДП, когда местная антибактериальная резистентность не позволяет использовать антибиотики 1-го ряда и в случае их непереносимости. Фторхинолоны не рекомендуются из-за возможности быстрого развития резистентности к ним, но могут использоваться как препараты 1-го ряда в случае клинически значимой резистентности пневмококка к амоксициллину и тетрациклину или непереносимости их, такой как IgE-опосредованная аллергия к  $\beta$ -лактамам. Новые кетолиды имеют немного преимуществ перед макролидами, но более дорогие. Цефалоспорины также не имеют четких преимуществ.

#### Рекомендации

Тетрациклин и амоксициллин являются антибиотиками выбора. Преимущество тетрациклина (доксциклина) заключается в том, что он воздействует также и на *M. pneumoniae*.

В случае гиперчувствительности к этим антибиотикам хорошей альтернативой в странах с низкой ре-

зистентностью пневмококка к макролидам являются новые макролиды, такие как азитромицин, рокситромицин, кларитромицин. При выборе конкретного антибиотика следует учитывать местные особенности антибактериальной резистентности. При клинически значимой резистентности к антибиотикам 1-го ряда можно назначать левофлоксацин или моксифлоксацин (С4).

#### Эффективна ли противовирусная терапия у больных с ИНДП?

Вирус гриппа является важным возбудителем, вызывающим ИНДП, и единственной вирусной инфекцией, лечение которой возможно в медицинских учреждениях первичной помощи. В течение нескольких десятилетий используются амантадин и римантадин. Недавно проведенный метаанализ показал, что оба эти препарата снижают продолжительность симптомов в среднем на 1 день [33]. Однако к ним может развиваться резистентность, они не эффективны в отношении вируса гриппа В и часто вызывают побочные эффекты, в основном неврологические и желудочно-кишечные [34]. С 1995 г. существуют новые противовирусные препараты озельтамивир и занамивир. Один из последних метаанализов показал, что оба эти новых средства снижают продолжительность клинических проявлений в среднем на 0,7–1,5 дней у здоровых взрослых с клинической картиной гриппа, при условии, что лечение было начато в течение 48 ч от появления первых симптомов [35]. В то же время данные о больных с высоким риском осложнений очень скудные. *Monto et al.* [36] отметили снижение частоты осложнений гриппа на 29 % и положительный эффект от лечения у больных старше 50 лет (с разницей в 3 дня). Тот же самый эффект со статистической достоверностью получен у больных с высоким риском осложнений при суммарном анализе всех имеющихся исследований. Однако число больных с высоким риском осложнений было ограничено, и в исследованиях не анализировалась летальность как конечный показатель. Кроме того, следует иметь в виду, что в большинстве случаев пациент обращается к врачу слишком поздно для начала успешной противовирусной терапии.

#### Рекомендации

Эмпирическое использование противовирусных антибиотиков у больных с клинической картиной гриппа обычно не рекомендуется (В1). Противовирусное лечение может назначаться только больным с высоким риском осложнений, которые имеют типичные проявления гриппа (лихорадка, миалгии, общая слабость, инфекции респираторного тракта) длительностью менее 2 дней во время эпидемии гриппа (С1).

#### Как следует мониторировать состояние больных с ИНДП?

Исследования, оценивающие результат различных методов наблюдения за пациентами с ИНДП в амбу-

латорных условиях, не проводились. Обычное течение неосложненной ИНДП занимает 1–3 нед.

#### Рекомендации

Рекомендуется повторное посещение врача пациентом, если симптомы сохраняются дольше 3 нед.

Клинический эффект антибактериальной терапии следует ожидать в течение 3 дней; больного следует проинструктировать повторно обратиться к врачу, если в течение этого периода не наступит улучшение. Тяжело больные, например, имеющие как минимум два из трех следующих признаков (высокая лихорадка, тахипноэ, одышка, сопутствующая патология, возраст старше 65 лет) должны быть повторно осмотрены через 2 дня после первого посещения.

Всем пациентам или лицам из их окружения рекомендуется повторно обратиться к врачу, если лихорадка сохраняется свыше 4 дней, одышка нарастает, пациенты отказываются от питья, нарушается сознание (С3).

## Ведение в стационаре

### Внебольничная пневмония

#### Кого следует направлять в стационар?

Решение о госпитализации – один из наиболее важных шагов в ведении больного ВП. Тяжесть заболевания является главным показанием для направления в стационар, следовательно, это решение основывается на объективной оценке тяжести пневмонии.

Для такой оценки разработаны 2 метода: индекс тяжести пневмонии (*PSI*) [37] и шкала *CURB* [38, 39].

#### Индекс *PSI*

Этот индекс первоначально был разработан для выявления тех больных, которых можно безопасно лечить амбулаторно. В соответствии с этим индексом основными критериями тяжести пневмонии являются возраст, сопутствующая патология, изменения жизненно важных параметров. Однако подсчет индекса *PSI* требует дополнительных лабораторных исследований, выполнения газового анализа крови и рентгенографии легких (табл. 6) [37].

Индекс *PSI* оценен (валидизирован) в нескольких исследованиях и позволяет выделить классы больных с риском летального исхода менее 3 % (классы I–III), 8 % (класс IV) и 35 % (класс V) [40, 41].

Индекс *PSI* применяется для обоснования клинической тактики. Он помогает избежать ненужных госпитализаций, снизить длительность пребывания больного в стационаре и, следовательно, затраты на лечение. Влияние этого индекса на летальность не доказано [42].

Индекс *PSI* имеет три недостатка. Во-первых, данная классификация риска есть классификация риска летального исхода. Это очень важно, но не яв-

ляется единственным обоснованием направления больного в стационар. Потребность в кислородотерапии или дренировании плевральной полости являются главными причинами госпитализации больных с низким риском [41]. Во-вторых, главным критерием при подсчете этого индекса является возраст. Это может привести к недооценке тяжести пневмонии у молодых. Третий недостаток – сложность критериев и необходимость подсчета баллов в 20 пунктах.

#### Индекс *CURB*

Индекс *CURB* состоит из 4 показателей (3 клинических и 1 лабораторный), которые, как было показано, имеют большой прогностический потенциал как часть прогностических критериев летальности при пневмонии у госпитализированных больных (табл. 7) [38, 44]. Эти показатели отражают возраст, острую дыхательную недостаточность и признаки тяжелого сепсиса или септического шока. Пациенты, не имеющие ни одного критерия, относятся к группе минимального риска (летальность примерно 1 %), в то время как те, кто имеет 1–2 или 3–4 показателя, имеют риск летального исхода 8 и 30 %, соответственно.

Таблица 6  
Индекс тяжести пневмонии (*PSI*)

Критерий	Баллы
Возраст (годы) мужчины	0
женщины	10
Пребывание в интернатах по уходу	10
Сопутствующие заболевания	
Новообразования	30
Заболевания печени	20
Застойная сердечная недостаточность	10
Цереброваскулярная патология	10
Заболевания почек	10
Изменения жизненно важных параметров	
Нарушение сознания	20
Частота дыхания 30 в 1 мин	20
Систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.	20
Температура тела < 35 °C либо ≥ 40 °C	15
Пульс ≥ 125 ударов в 1 мин	10
Изменения лабораторных показателей	
Мочевина крови ≥ 11 ммоль / л	20
Натрий крови < 130 ммоль / л	20
Глюкоза крови > 250 мг / дл	10
Гематокрит < 30 %	10
Рентгенологические изменения	
Плевральный выпот	10
Параметры оксигенации	
pH артериальной крови < 7,35	30
PaO <sub>2</sub> < 60 мм рт. ст.	10
SaO <sub>2</sub> < 90 %	10

Примечание: PaO<sub>2</sub> – напряжение кислорода артериальной крови; SaO<sub>2</sub> – сатурация кислорода артериальной крови. Класс риска летального исхода определяется следующим образом: класс I – возраст моложе 50 лет, сопутствующие заболевания отсутствуют, нет изменения жизненно важных параметров; класс II – ≤ 70 баллов; класс III – 71–90 баллов, класс IV – 91–130 баллов, класс V – > 130 баллов.

**Таблица 7**  
**Индекс CURB [43]**

Критерии, оцениваемые при направлении в стационар
Частота дыхания $\geq 30$ в 1 мин
Диастолическое артериальное давление $\leq 60$ мм рт. ст.
Мочевина крови $> 7$ ммоль / л
Нарушения сознания

Примечание: каждый признак оценивается в 1 балл.

Прогностические критерии также валидизированы в нескольких исследованиях [38, 40, 45, 46]. Индекс *CURB* позволяет прогнозировать летальность при пневмонии аналогично индексу *PSI* [43]. В исследованиях индекса *CURB* показано, что возраст не влиял на прогноз, что упрощает подсчет. Однако популяции, на которых проводилась валидизация индекса *CURB*, были значительно меньше, чем те, на которых проводилась валидизация индекса *PSI*, и индекс *CURB* не валидизирован в амбулаторных условиях.

Индекс *CURB* имеет 2 преимущества по сравнению с индексом *PSI*. Во-первых, он основан на тяжести острой пневмонии, а не на возрасте и сопутствующей патологии, что позволяет избежать недооценки тяжести пневмонии у молодых пациентов или возможных ошибок из-за недиагностированных или не выявленных при первой оценке больного сопутствующих заболеваний. Во-вторых, он легче подсчитывается.

Эти объективные методы не заменяют врачебной клинической оценки, но помогают принять решение о госпитализации. Кроме того, в отдельных случаях на решение о госпитализации могут повлиять неклинические факторы [47].

Если врач принимает решение лечить пациента амбулаторно, повторный осмотр должен быть проведен через 24–48 ч после первого, так как в этот период наиболее вероятно ухудшение состояния больного [48]. Госпитализация больных, лечение которых начато в амбулаторных условиях, встречается нечасто, в первые 10 дней и только в 7,5 % случаев. Это были больные с повышенным риском летального исхода, нуждавшиеся в более длительном времени для возвращения к обычной активности [49]. В спорных и сомнительных случаях госпитализация является предпочтительным решением. Факторы, прогнозирующие осложненное течение у больных с низким, на первый взгляд, риском, были выявлены, но не подтверждены в независимых когортах [50].

#### Рекомендации

Решение о госпитализации остается клиническим решением. Однако оно нуждается в подтверждении как минимум одним способом оценки степени риска. Индексы *PSI* и *CURB* являются в этом аспекте надежными методами. Для больных, соответствующих IV или V классу по шкале *PSI*, или  $\geq 2$  баллов по шкале *CURB*, рекомендуется госпитализация. Также

при ведении больного с пневмонией следует учитывать дополнительные факторы, например, социальные, не связанные с тяжестью пневмонии (A3).

#### Кого следует направлять в ОИТ?

Тяжелые пневмонии остаются очень трудными для диагностики. Было проанализировано несколько критериев тяжести в плане их способности прогнозировать необходимость направления в ОИТ. Однако такой подход зависит от доклинических показателей, таких как структура местных медицинских учреждений. В итоге представляется невозможным разработать универсальные практические критерии для направления больного в ОИТ.

Тем не менее, существующие критерии тяжести являются достаточно полезными в практике. Эти критерии встречаются у больных с высоким риском летального исхода, которые нуждаются в особом врачебном внимании, вследствие чего следует думать о направлении их в ОИТ. Особый врачебный надзор может быть организован также и в альтернативных отделениях, например, блоках промежуточной помощи или даже специализированной палате.

Следует учитывать потенциальные преимущества лечения в ОИТ. Больные с тяжелой пневмонией часто направляются в ОИТ исключительно для проведения ИВЛ и / или лечения септического шока. Однако благодаря неинвазивной вентиляции легких и подтвержденной эффективности раннего начала лечения септического шока представляется неадекватным ограничивать возможности ОИТ этими терминальными состояниями. Помимо того, в отделениях интенсивной или промежуточной терапии следует тщательно наблюдать больных с нестабильным состоянием, что позволяет осуществить ранние и целенаправленные вмешательства.

Критерии тяжелой пневмонии включают: 1) факторы, свидетельствующие об острой дыхательной недостаточности (например, частота дыхания  $> 30$  в 1 мин, соотношение  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 250$ ); 2) факторы, свидетельствующие о тяжелом сепсисе или септическом шоке (например, гипотензия (систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст., диастолическое артериальное давление  $< 60$  мм рт. ст., почечная недостаточность, нарушения сознания); 3) количество и распространенность инфильтратов на рентгенограмме легких (инфильтраты, захватывающие две или более долей или двухсторонние инфильтраты) [48, 51].

Хотя оба индекса — *PSI* и *CURB* — оценивают необходимость госпитализации в ОИТ, они не используются для оценки тяжести пневмонии у конкретного больного. Их значение ограничено принятием решения о госпитализации. Американское Торакальное общество (*ATS*) в руководстве по внебольничной пневмонии [51] разработало прогностические критерии (табл. 8), которые затем были переработаны и утверждены для установления необходимости направления больного в ОИТ [48]. Эти критерии состоят из

**Таблица 8**  
**Критерии тяжести ВП в соответствии**  
**с руководством Американского Торакального**  
**Общества 2001 г. [21]\***

<b>Исходные (малые) критерии, оцениваемые при госпитализации</b>
Частота дыхания > 30 в 1 мин
Тяжелая дыхательная недостаточность ( $PaO_2 / FiO_2 < 250$ )
Двухстороннее поражение легких по данным рентгенограммы органов грудной клетки (мультилобарное поражение)
Систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.
Диастолическое артериальное давление < 60 мм рт. ст.
<b>Большие критерии, оцениваемые при госпитализации или в течение всего периода болезни</b>
<b>Потребность в ИВЛ</b>
Увеличение размеров инфильтратов на 50 % и более при клинической неэффективности лечения или ухудшении (прогрессировании инфильтратов)
<b>Потребность в вазопрессорах &gt; 4 ч (септический шок)</b>
Уровень сывороточного креатинина $\geq 2$ мг / дл или повышение его до этого уровня у пациента с имевшимися ранее заболеваниями почек или острой почечной недостаточностью, требующей гемодиализа.

Примечание:  $PaO_2$  – напряжение кислорода артериальной крови;  $FiO_2$  – фракция кислорода во вдыхаемой смеси; \* – наличие как минимум двух малых или одного большого критерия означает тяжелую пневмонию, т. е. пневмонию, требующую госпитализации в ОИТ.

трех малых критериев, оцениваемых при направлении в стационар, и двух больших критериев, которые могут выявляться как в момент госпитализации, так и в течение всего периода наблюдения за пациентом. Они очень легко подсчитываются, и как было показано в Испании, имеют умеренное положительное (75 %) и высокое отрицательное (95 %) прогностическое значение [48]. Однако, возможно, по причинам, изложенным выше, их использование в американской популяции было менее успешным [52]. Опыт применения этих критериев ограничен. Тем не менее, их успешное практическое использование для подтверждения решения о госпитализации в сочетании с рекомендациями по амбулаторному ведению больных позволяет рекомендовать их к широкому применению в практике [51, 53, 54].

#### Рекомендации

Критерии острой дыхательной недостаточности, тяжелого сепсиса или септического шока и рентгенологическая распространенность инфильтратов определяют решение о направлении в отделение интенсивной или промежуточной терапии. Наличие как минимум двух из следующих признаков означает тяжелую пневмонию и может использоваться при направлении в ОИТ: систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., тяжелая дыхательная недостаточность ( $PaO_2 / FiO_2 < 250$ ), вовлечение в процесс двух или более долей по данным рентгенограммы легких (мультилобарное поражение) либо необходимость ИВЛ или потребность в вазопрессорах > 4 ч (септический шок).

Использование этих критериев не должно ограничиваться только больными пневмонией в терминальном состоянии, но следует распространять на

всех больных, нестабильных по указанным параметрам (A3).

#### Какие лабораторные исследования следует проводить?

Разделение пневмонии на легкую, среднетяжелую и тяжелую определяет различия в диагностическом поиске с помощью лабораторных и микробиологических исследований. Всем пациентам, госпитализированным с подозрением на ВП, следует выполнить рентгенографию легких. Лабораторные исследования при направлении в стационар должны включать газовый анализ крови или пульсоксиметрию [55] и основные показатели крови (число эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, натрий, калий). СРБ не может дифференцировать бактериальную и небактериальную пневмонию и слабо коррелирует с ее тяжестью. Но клиническое течение пневмонии хорошо соответствует изменениям СРБ. СРБ, интерлейкин-6 и прокальцитонин имеют независимое прогностическое значение [56, 57]. Однако из-за высокой стоимости и недоказанной экономической эффективности рекомендуется исследовать только СРБ.

Пневмония легкого течения обычно не требует микробиологических исследований [58]. В этой группе больных также не доказана целесообразность определения числа лейкоцитарной формулы крови, СРБ. У всех госпитализированных больных должны исследоваться число лейкоцитов крови и СРБ и газовый состав артериальной крови.

#### Рекомендации

Объем лабораторных и диагностических исследований определяется тяжестью пневмонии (A3). Микробиологические исследования в первую очередь имеют эпидемиологическое значение для определения направлений будущей эмпирической терапии, но могут применяться в клинической практике у отдельных больных (A3).

#### Микробиологические исследования

Ни в одном исследовании не было доказано, что микробиологические тесты влияют на исход заболевания [59]. Тем не менее, многие клиницисты считают, что микробиологические исследования могут помочь в выборе лечения, особенно у наиболее тяжелых больных.

Даже при выделении определенного возбудителя (например, при установлении антигена) сужение спектра антимикробной активности не может быть рекомендовано во всех случаях в связи с вероятностью микст-инфекций. Микст-инфекции присутствуют в 5–38 % случаев [38, 60] и, как показано в одном исследовании, связаны с более тяжелым течением пневмонии [61]. Более того, несколько обсервационных исследований с участием стационарных больных, сравнивающие монотерапию пенициллином и комбинированную терапию пенициллином и макролидами, пришли к серьезному заключению,

**Таблица 9**  
**Микробиологические исследования**  
**у госпитализированных больных с тяжелой ВП**

Микробиологические исследования
Посев крови
Окраска по Граму и посев мокроты или материала из нижних отделов дыхательных путей
Анализ плевральной жидкости
Исследование антигенов <i>Legionella spp.</i> и <i>Streptococcus pneumoniae</i> в моче
Исследование материала из нижних отделов дыхательных путей методом прямой иммунофлуоресценции для обнаружения вируса гриппа и RS-вируса в зимний период
Исследование материала из нижних отделов дыхательных путей методом ПЦР или посева для обнаружения <i>M. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i> и <i>Legionella spp.</i> при доступности надежных тестов и серологические исследования на <i>Legionella spp.</i> и атипичных возбудителей исходно и в динамике при отсутствии ПЦР-диагностики. Диагноз ставится ретроспективно.

что монотерапия обуславливает неблагоприятные исходы заболевания [62]. Таким образом, роль микробиологических исследований не сводится к сужению спектра терапии у конкретного больного, а состоит в получении информации о возможных вариантах лечения в конкретном случае (табл. 9 и 10).

#### Какова ценность посева крови при ВП?

Посевы крови имеют очень высокую специфичность, но по данным последних исследований, они дают положительный результат только в 4–18 % случаев нелеченной ВП [63–66]. Посев крови следует проводить до любой антибактериальной терапии и как можно раньше. *Kalin* и *Lindberg* [67] показали, что 13 из 38 (34 %) посевов крови были положительными, если проводились в первые 4 дня от появления первых симптомов заболевания, и 3 из 26 (12 %) – если проводились позже. *S. pneumoniae* был выделен примерно в 60 % положительных посевов крови [68, 69], частота обнаружения *H. influenzae* варьировала от 2 до 13 %. Другие микроорганизмы выделялись с убывающей частотой от 14 до 2 % и 1 % (грам-отрицательные аэробы, стрептококки (*S. pyogenes* и другие), *Staph. aureus* и микст-культуры, соответственно) [68]. Для большинства из этих микроорганизмов трудно решить, присутствовали ли они в крови или попали в посев с кожи.

#### Рекомендации

Посев крови следует проводить у всех больных ВП, требующих госпитализации (А3).

**Таблица 10**  
**Диагностический подход при наиболее частых возбудителях ИНДП**

Возбудитель	Материал для исследования	"Быстрые" тесты	Обычные тесты	Комментарии
<i>S. pneumoniae</i>	Кровь		Посев крови	Положителен в 4–18 % случаев, если кровь взята в течение первых 4 дней от начала заболевания
	Мокрота	Окраска по Граму	Посев	Приемлема только гнойная мокрота. Мокроту можно получить у 35–40 % больных; результат информативен, если > 90 % Грам+. При информативной окраске по Граму более вероятны диплококки
	БАЛ, защищенная браш-биопсия	Окраска по Граму	Посев	Количественная оценка посева
	Плевральный выпот	Окраска по Граму	Посев	Высокоспецифичен. Проводится только в случаях, когда менее инвазивные методы неинформативны
	Моча	Исследование антигенов		Чувствительность 50–80 % в случаях бактериемии, низкая специфичность у детей. Необходимы дальнейшие исследования
<i>H. influenzae</i>	Кровь		Посев крови	Положительный результат реже, чем при <i>S. pneumoniae</i>
	Материал из дыхательных путей	Окраска по Граму	Посев	
Другие Грам+ и Грам– бактерии <i>Legionella spp.</i>	Материал из дыхательных путей	Окраска по Граму	Посев	Посев проводится в соответствии с преобладающей морфологией при окраске по Граму
	Моча	Исследование антигенов		Чувствительность 66–95 %
	Материал из дыхательных путей	ТАНК	Посев	Посев на соответствующую среду, результат отсроченный
<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i>	Сыворотка		Серологические исследования	Материал направляется в острый период и период выздоровления. Диагноз ставится ретроспективно
	Материал из дыхательных путей	ТАНК	Посев	Посев на соответствующую среду, результат отсроченный; низкая чувствительность
Вирусы гриппа, парагриппа, RS-вирус, аденовирус, риновирус	Сыворотка		IgG, IgM	Материал направляется в острый период и период выздоровления. Недостаточная чувствительность, специфичность не соответствует ведению конкретного больного. Диагноз ставится ретроспективно
	Материал из дыхательных путей	Прямое исследование антигенов ТАНК	Выделение вируса	Требуется соответствующее оборудование. Результаты выделения вируса менее чувствительны, чем ТАНК

Примечание: ТАНК пока не везде доступен и не оценен Ассоциацией лекарств и пищевых продуктов.

**Таблица 11**  
**Оценка парапневмонического плеврального выпота<sup>#</sup>**

Анализ	
Биохимический	pH, глюкоза, белок, ЛДГ
Цитологический	Клеточный состав, наличие или отсутствие опухолевых клеток
Микробиологический	Окраска и посевы на пиогенные микроорганизмы и микробактерии

Примечание: ЛДГ – лактатдегидрогеназа. Процесс оценки следующий: 1) подтвердить экссудативный характер выпота; 2) исключить осложненный выпот и эмпиему, которые требуют постановки дренажа; 3) исключить злокачественный характер выпота; 4) изменить лечение соответствующим образом при идентификации конкретного возбудителя. <sup>#</sup> – плевральная пункция выполняется, если объем плевральной жидкости превышает 500 мл.

*Какие другие инвазивные исследования могут быть полезны в диагностике ВП?*

#### Торакоцентез

В 40 % ВП сопровождается плевральным выпотом. Хотя специфичность посева плевральной жидкости очень высока, чувствительность ее низка из-за редкой инвазии возбудителя в плевру [70]. Таким образом, выделение возбудителя при окраске по Граму или посеве плевральной жидкости, судя по всему, точно отражает бактериальную причину пневмонии (табл. 11).

#### Рекомендации

Диагностический торакоцентез следует выполнять у госпитализированных больных с ВП при наличии значительного количества жидкости в плевральной полости (А3).

#### Трансторакальная пункционная биопсия

Несколько лет назад возродился интерес, и стал накапливаться опыт трансторакальных пункционных биопсий (ТПБ) для микробиологической диагностики ВП, особенно при тяжелом течении [71–75].

ТПБ позволяет получить материал для исследования из инфицированного участка без контаминации сопутствующей флорой, за исключением кожной. В обзоре исследований с участием больных ВП [70] ТПБ дала положительный результат в 33–80 % случаев. Из 13 исследований с известным результатом посева крови [74] чувствительность аспирационной биопсии легочной ткани составила 74 %, а посева крови – 37 %. Ruiz-Gonzalez et al. [72] поставили микробиологический диагноз с помощью ТПБ у 36 из 55 (65 %) больных пневмонией, этиология которой не была установлена обычными методами.

Преимущество прямого доступа к поврежденному участку легкого посредством ТПБ также продемонстрировано в исследовании, в котором инфекционная этиология легочных инфильтратов определена в 12 из 18 (67 %) случаев, в которых БАЛ не дал диагностической информации [76].

#### Рекомендации

Из-за возможных побочных эффектов вопрос о проведении ТПБ должен решаться только индивидуально в отдельных случаях тяжелого течения заболева-

ния с локальными инфильтратами, когда менее инвазивные методы неинформативны (А3).

#### Защищенная браш-биопсия и БАЛ

Специфичность бронхоскопии в диагностике бактериальной природы ВП невысока из-за контаминации флорой верхних отделов дыхательных путей. При этом пациент подвергается дополнительному ненужному риску из-за уже имеющихся нарушений газообмена.

Было предложено несколько методик для точного разграничения носительства и инфекции. Диагностическая точность повышается при использовании защищенной браш-биопсии – методики, предложенной Wimberley et al. [77], и БАЛ, первоначально требовавший проведения бронхоскопии, но затем получаемый без этой процедуры (НБ-БАЛ). Последняя методика занимает гораздо меньше времени и дает аналогичный микробиологический результат в диагностике ИВЛ-ассоциированной пневмонии [78, 79].

В оценке этих методик важен количественный анализ посева. Большинство исследователей считают диагностически значимым при пневмонии количество  $10^3$  колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл [70].

Основная причина скептического отношения к защищенной браш-биопсии заключается в относительно небольшом числе исследований секрета из дистальных бронхов, особенно по сравнению с методикой БАЛ, где используются пороговые величины от  $\geq 10^3$  до  $10^4$  КОЕ / мл [70, 80–83].

Используя величину  $10^3$  КОЕ / мл как пороговую при положительном посеве, Cantral et al. [84] определили чувствительность и специфичность 90 и 97 %, соответственно. Использование пороговой величины  $10^4$  КОЕ / мл при положительном посеве дает 100%-ную специфичность посевов лаважной жидкости при возможной бактериальной природе ИДНП [83]. Таким образом, количественный посев жидкости БАЛ высоко специфичен, но положителен только примерно у трети всех иммунокомпетентных взрослых больных с ИДНП [83].

Чувствительность БАЛ при бронхоскопии оценена в 82–91 % [85] и 42–93 % [86]. НБ-БАЛ, используемый в отделениях неотложной помощи, позволяет идентифицировать возбудителей в ранний период при тяжелой ВП и назначить адекватную антибактериальную терапию [87].

#### Рекомендации

БАЛ может считаться предпочтительной методикой при неразрешающейся пневмонии (А3). Бронхоскопия для получения материала из нижних дыхательных путей может применяться у интубированных и отдельных неинтубированных больных, если это позволяет состояние газообмена (А3).

#### Каково значение исследования мокроты?

##### Окраска по Граму

Наиболее часто исследуемым материалом при пневмонии является мокрота. Для того чтобы результат



был информативным для микробиологической диагностики ВП и ранней этиотропной терапии, окрашенные по Граму образцы мокроты должны отражать состояние нижних отделов дыхательных путей и интерпретироваться опытным исследователем по четким критериям [70].

Мокрота должна оцениваться при микроскопии при низком разрешении ( $\times 100$ ) для подсчета относительного числа нейтрофилов и клеток плоского эпителия. Неинформативные образцы мокроты ( $\geq 10$  клеток плоского эпителия и  $\leq 25$  нейтрофилов в поле зрения) не должны подвергаться дальнейшему исследованию. Вариабельность в результатах цитологического анализа у разных исследователей допустима [88, 89].

Существуют значительные противоречия о значении окраски по Граму. Метаанализ 12 исследований выявил большую разницу в чувствительности (15–100 %) и специфичности (11–100 %) этого анализа. Однако большинство авторов сообщают об удовлетворительной чувствительности и специфичности при сравнении с рутинным посевом мокроты [90]. Результат исследования окрашенных по Граму мазков мокроты имеет диагностическую ценность, только если он сопоставим с "контролем", которым могут служить не контаминированные сопутствующей флорой образцы мокроты, мазки крови, плевральной жидкости или питательной смеси. Эти условия соблюдены всего в нескольких исследованиях. В более ранних исследованиях [67, 91] участвовало ограниченное число больных, в проведенных недавно исследованиях число участников было больше. В проспективном исследовании ВП с бактериемией [69] преобладающий морфотип встречался в 79 % образцов, подлежащих исследованию, и аналогичный микроорганизм был обнаружен в крови 85 % этих больных. В другом исследовании авторы пришли к выводу, что в образцах мокроты хорошего качества при выявлении единственного или преобладающего морфотипа ( $\pm 90$  %) чувствительность и специфичность для *S. pneumoniae* были 35,4 и 96,7 %, соответственно, а для *H. influenzae* – 42,8 и 99,4 %, соответственно [92].

При гнойном характере мокроты окраска по Граму позволяет поставить предварительный диагноз в 175 из 210 случаев (80 %).

Главное ограничение метода – трудность получения образца гнойной мокроты хорошего качества. У многих больных пневмонией, особенно у пожилых, мокрота не откашливается. В недавно выполненном исследовании удовлетворительные образцы мокроты были получены у 47 из 174 больных (32 %) [69], 210 из 533 (39 %) [92], 23 из 42 больных (55 %) [93], 156 из 205 взрослых (76 %) [67] и 90 % молодых призывников [94].

При исследовании окрашенных по Граму мазков мокроты выявлено большое расхождение в результатах разных исследователей [88, 89], хотя некоторые авторы сообщают, что результаты вполне воспроизводимы [95]. Из этого вытекает необходимость лабораторного контроля качества.

Учитывая многочисленные ограничения окраски мокроты по Граму, имеет ли это исследование какое-либо значение в ведении больных ВП? Ответ на этот вопрос положительный, особенно если возможный возбудитель присутствует в мазках в преобладающем количестве.

#### Рекомендации

Окраска по Граму рекомендуется, когда можно получить образец гнойной мокроты у больного ВП и своевременно провести исследование (A3).

#### Посев

Чувствительность и специфичность посева мокроты снижаются при контаминации флорой, колонизирующей верхние дыхательные пути. Значение посева мокроты при установлении бактериальной этиологии ИНДП зависит от того, как собран и обработан материал для исследования.

Положительный результат посева мокроты варьирует в значительной степени от  $< 20$  % у амбулаторных больных [58] до  $> 90$  % у стационарных [91]. Получена высокая частота совпадения результатов посевов мокроты и транстрахеального аспирата [94, 96], особенно при хорошем качестве образцов мокроты и количественной оценке посева [97].

*Drew* [91] выявил *S. pneumoniae* в мокроте у 94 % больных (29 из 31) с положительным результатом посева крови. Другие исследователи делают заключение, что при пневмококковой пневмонии с бактериемией *S. pneumoniae* можно выделить в посевах мокроты только в 40–50 % случаев, если используются стандартные микробиологические методики. Гнойную мокроту можно получить и у лиц без легочной патологии [98]. В некоторых исследованиях информативность посевов мокроты низка [99] вплоть до 5 % при нетяжелой ВП [58]. В одном исследовании [68], когда посева мокроты проводили у 19 из 48 больных с бактериемией (39,5 %), получено совпадение результатов посевов мокроты и крови у 9 (47 %) больных, в другом исследовании – у 25 из 51 (49 %) больных. Предложено несколько путей повышения чувствительности и специфичности посевов мокроты при ВП.

При посеве мокроты и интерпретации результатов полезно учитывать окраску по Граму. Результаты посева мокроты более достоверны, если высеянный микроорганизм совпадает по морфологии с теми, что присутствуют в  $> 90$  % лейкоцитов в окрашенном по Граму мазке [70]. При отсутствии информативного окрашенного по Граму мазка посев мокроты определяет только вероятного возбудителя.

#### Рекомендации

Результат посева гнойной мокроты, совпадающий с морфотипом, выявленным в правильно приготовленном окрашенном по Граму мазке, имеет диагностическое значение для идентификации возбудителя и исследования его чувствительности к антибиотикам (B3).

### Чем могут помочь в диагностике ВП исследования антигенов?

"Быстрые" тесты для выявления *S. pneumoniae* в мокроте, экссудате, сыворотке крови и моче используются много лет. Наиболее эффективными признаны иммуноэлектрофорез, латексная агглютинация и иммуноферментный анализ (ИФА). По сравнению с посевом многие из этих методов имеют недостаточную чувствительность и / или специфичность или недостаточно быстрые. Последним достижением стала иммунохроматография мочи. Чувствительность теста составляет 80 % при положительном результате посева крови [100, 101]. У детей с носительством *S. pneumoniae* в носоглотке тест может давать положительный результат при отсутствии пневмонии [102].

Исследования антигенов широко используются для диагностики легионеллезной инфекции. Чувствительность прямого теста флюоресценции антител в мокроте варьирует в пределах 22–75 % [70]. Наиболее эффективным и быстрым тестом для диагностики инфекции, вызванной *Legionella spp.*, в настоящее время является определение антигенов в моче. Из всех тестов наиболее удобен ИФА, позволяющий исследовать различные материалы и требующий всего несколько часов.

Иммунохроматография лучше подходит для исследования одиночных образцов и дает результат через несколько минут. Основное ограничение исследования антигенов в моче состоит в том, что существующие сегодня тесты предназначены для выявления антигена 1-й серогруппы *L. pneumophila*, которая чаще всего вызывает легионеллезную инфекцию. Однако другие серогруппы *L. pneumophila* или другие виды *Legionella spp.* нельзя надежно выявить с помощью этого теста, хотя возможны перекрестные реакции между различными видами [103]. Эти тесты особенно ценны в связи с крайне медленным ростом *Legionella spp.* на средах, который занимает 3–4 нед. Определение антигенов *Legionella* в моче часто становится первым положительным лабораторным тестом. Чувствительность теста составляет 63,7–66,6 % в неконцентрированной моче и 86,6–88,8 % после концентрации образца мочи [104]. Чувствительность иммунохроматографического анализа 55,5% и 97,2 % в неконцентрированной и концентрированной моче, соответственно [105]. Анализ может быть отрицательным у некоторых больных в первые 5 дней заболевания и остается положительным в течение 6–14 дней [106].

Для больных с болезнью легионеров легкого течения чувствительность теста колеблется от 40 до 53 %, в то время как для больных с тяжелым течением болезни легионеров, нуждающимся в срочной специализированной медицинской помощи, чувствительность достигает 88–100 % [107].

Определение антигенов пневмококка в моче с помощью теста *Binax NOW* (*Binax, Scarborough, ME, США*) имеет чувствительность 70–80 % при пневмонии с бактериемией у взрослых [100, 102, 104] и вы-

сокую специфичность (> 95 %). Использование этого теста в рутинной клинической практике и его экономическая эффективность требуют дальнейших исследований.

Антигены наиболее часто встречаемых респираторных вирусов, таких как вирус гриппа, RS-вирус, аденовирус и вирус парагриппа, можно выявить в реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) или ИФА. Чувствительность обоих методов варьирует от 50 % до > 90 % [70]. При использовании пула моноклональных антител можно одновременно исследовать несколько распространенных респираторных вирусов [108].

Половину случаев гриппа можно диагностировать с помощью РНИФ на клиническом материале, в то время как другая половина диагностируется при культивировании на соответствующих клетках [109]. Дот-блот анализ менее чувствителен, чем ИФА [109].

Особый интерес представляют методы быстрого выявления вируса гриппа, которые дают возможность назначать противовирусные препараты.

### Рекомендации

Определение антигена 1-й серогруппы *L. pneumophila* в моче рекомендуется у больных тяжелой ВП и у других пациентов при клиническом или эпидемиологическом подозрении на эту инфекцию (А3).

Весьма перспективно иммунохроматографическое определение антигенов *S. pneumoniae* в моче. Однако точное место этого исследования в микробиологической диагностике, которое должно также учесть и его стоимость, требует дальнейших исследований.

### Чем могут помочь серологические исследования в диагностике ИНДП?

Серологическое определение специфических антител имеет ограниченное применение в этиологической диагностике ИНДП, так как результат при этом получается только ретроспективно.

В мире предпринимались попытки использовать серологические методы для диагностики медленно растущих или трудно выращиваемых микроорганизмов. Частично это оправдано в отношении *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Legionella spp.* и вирусов. Наиболее надежным подтверждением текущей инфекции является 4-кратное увеличение титров IgG (или IgG + IgM) антител в период болезни по результатам двух анализов, собранных с интервалом в 7–10 дней, а также появления IgM-антител в период болезни. IgM-антитела обычно менее чувствительны и специфичны, чем 4-кратное увеличение титров в парных сыворотках с интервалом в несколько недель [70]. При инфекции *M. pneumoniae* IgM-антитела достигают диагностического титра через неделю, а иногда и позже [110]. Опубликованы данные по чувствительности серологической диагностики *M. pneumoniae* [111–113]. Серологические тесты в отношении *S. pneumoniae* и *Legionella spp.* требуют еще больше

времени [114, 115]. Острый тест к *Legionella spp.* при болезни легионеров обычно отрицательный или показывает очень низкий титр [116]. Высокий титр IgG- и / или IgM-антител, превышающий определенный уровень, в раннем периоде болезни интерпретируется как диагностический, но по результатам по крайней мере одного исследования этот титр имеет положительное диагностическое значение только в 15 % случаев [116].

Для выявления *M. pneumoniae* предлагалось огромное число антигенов, например, выявление целых микроорганизмов, белковых и гликопротеиновых фракций, рекомбинантных антигенов.

Некоторые используемые в широкой практике тесты показали низкую чувствительность и специфичность, что указывает на необходимость дальнейшего подтверждения диагностической ценности этих тестов и контроля качества [117].

#### Рекомендации

Серологическая диагностика при ведении конкретных больных с ИДНП не рекомендуется (А3). Использование серологических методов при инфекциях, вызванных *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella* более целесообразно в эпидемиологических исследованиях, чем в рутинном ведении конкретного больного (А3).

#### Используются ли амплификационные тесты в диагностике ВП?

Недавно разработанный подход к диагностике инфекций респираторного тракта — тест амплификации нуклеиновой кислоты (ТАНК) микроорганизма, который представляет собой ПЦР, но иногда это тест амплификации последовательностей нуклеиновой кислоты.

В большинстве исследований этот тест используется для выявления в материале из дыхательных путей атипичной инфекции *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Bordetella pertussis* (*B. Pertussis*), а также респираторных вирусов. Эти амплификационные методики имеют значительные преимущества, включая высокую чувствительность и специфичность и быстрое получение результата. Более того, на результат этих тестов не влияет антибактериальная терапия.

ТАНК существует как в моно-, так и поливалентном варианте для определения одного или нескольких микроорганизмов одновременно [118].

Крайне высокая чувствительность амплификационных методик является также и их большим недостатком, поскольку это затрудняет дифференцирование острой инфекции и носительства, острой и перенесенной инфекции.

В настоящее время единственным амплификационным тестом, утвержденным Комитетом по пищевым продуктам и лекарствам США (*USA Food and Drug Administration*) является выявление *Mycobacteria tuberculosis* (*M. Tuberculosis*).

Таким образом, в целом возможности микробиологической диагностики методом ПЦР при ИДНП в

настоящее время ограничены отдельными исследовательскими и диагностическими лабораториями, но активно развиваются.

Совпадение результатов различных методов наблюдается очень редко, и, как правило, для подтверждения результата ПЦР альтернативные методы не используются. Однако в большинстве исследований ПЦР-диагностика этих возбудителей более чувствительна, чем традиционные методики.

Амплификационные методы, особенно работающие в режиме реального времени, имеют большие возможности и могут стать идеальным диагностическим тестом при ИДНП, в том числе на ранних этапах заболевания, что позволяет назначать этиотропную терапию, особенно для таких труднодиагностируемых возбудителей как *M. tuberculosis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *B. pertussis* и респираторные вирусы.

#### Рекомендации

Молекулярная диагностика с помощью амплификационных тестов возможна для выявления вируса гриппа и RS-вируса в зимний период и для атипичных возбудителей при доступности утвержденной методики и достаточно быстрого получения результатов, чтобы их можно было использовать для подбора терапии (А3).

#### Какая классификация должна использоваться для лечения?

Первоначальная терапия должна быть эмпирической. Традиционный подход к выбору антибиотиков, например, синдромный подход (типичная или атипичная пневмония), как было показано, нецелесообразен [61, 119–122]. Вместо него принят подход в соответствии с индивидуальным риском летальности. Риск летальности зависит от тяжести пневмонии и позволяет выделить: 1) пациентов с низким риском, которые могут лечиться амбулаторно (легкая пневмония); 2) пациентов с повышенным риском, которых следует госпитализировать (среднетяжелая пневмония); 3) больных с признаками тяжелого течения пневмонии, имеющих высокий риск летального исхода и нуждающихся в направлении в ОИТ (тяжелая пневмония).

Быстрое начало адекватной антибактериальной терапии является важнейшим залогом успешного лечения [123–125]. Таким образом, следует избегать любого промедления. Лечение должно быть начато в течение первых 2 ч после госпитализации больного в стационар и в течение часа от момента поступления в ОИТ.

Обязательное требование — адекватность первоначальной антибактериальной терапии, потому что неблагоприятные исходы часто связаны с неадекватным назначением антибиотиков [126].

Выбор антибиотика должен диктоваться предполагаемым характером возбудителя соответственно тяжести пневмонии и дополнительным ФР [41, 60, 61, 127–132].

Дополнительные ФР при выборе первоначальной эмпирической антибактериальной терапии\*

ФР	Возбудитель
ХОБЛ и / или бронхоэктазы	<i>H. influenzae</i> , грам-отрицательные энтеробактерии, <i>P. aeruginosa</i>
Недавняя госпитализация	грам-отрицательные энтеробактерии, <i>P. aeruginosa</i>
Недавнее лечение антибиотиками	грам-отрицательные энтеробактерии, <i>P. aeruginosa</i>
Небольшая аспирация	смешанная инфекция, анаэробы
Массивная аспирация	грам-отрицательные энтеробактерии, <i>P. aeruginosa</i> , анаэробы
Грипп	<i>Staph. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Контакт с крупным рогатым скотом	<i>Coxiella burnetii</i>
Контакт с птицами	<i>C. psittaci</i>
Использование внутривенных наркотиков	<i>Staph. aureus</i> (метициллин-чувствительный или метициллин-резистентный)
Недавние поездки на Средиземноморское побережье	<i>Legionella spp.</i>
Недавние поездки на Средний Восток или Юг США	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Хроническое лечение стероидами	<i>Aspergillus spp.</i>

Примечание: \* – присутствие двух или более признаков (ХОБЛ / бронхоэктазы, недавняя госпитализация, недавнее лечение антибиотиками, предполагаемая аспирация) повышают риск инфицирования грам-отрицательными энтеробактериями или *P. aeruginosa* [134].

У госпитализированных больных *S. pneumoniae* всегда является наиболее частым возбудителем (Приложение 2). Выбранные антибиотики должны иметь высокую активность в отношении этого микроорганизма. В отношении других возможных возбудителей существует единый список вероятности их появления. Относительная частота других возбудителей зависит от популяции, возраста, местных и сезонных особенностей. Среди них *H. influenzae*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* встречаются наиболее часто [43]. *M. pneumoniae*, как правило, чаще встречается у молодых людей и при нетяжелой пневмонии [43, 61, 133]. Роль *Legionella spp.* вне эпидемии зависит от региона, и частота ее встречаемости в одной и той же местности меняется со временем [61]. Респираторные вирусы имеют типичное сезонное распределение. *Staph. aureus*, грам-отрицательные энтеробактерии и *P. aeruginosa* встречаются нечасто. Существует длинный перечень возбудителей, которые встречаются редко, и нет необходимости постоянно иметь их в виду, за исключением больных с ФР появления одного из этих возбудителей (табл. 12).

У больных с тяжелой пневмонией, нуждающихся в направлении в ОИТ, возможен широкий диапазон возбудителей, наиболее часто выявляются типичные бактериальные возбудители, *Legionella spp.*, грам-отрицательные энтеробактерии и *P. aeruginosa* [135, 136]; *H. influenzae* и *M. pneumoniae*, напротив, встречаются реже.

Выявление ФР для грам-отрицательных энтеробактерий и / или *P. aeruginosa* имеет важное значение, поскольку требует другой первоначальной эмпирической антибактериальной терапии. В разных странах Европы частота встречаемости этих возбудителей весьма различна. В Испании в учреждениях специализированной медицинской помощи наличие трех из четырех ФР (ХОБЛ / бронхоэктазы, недавние госпитализации, недавняя антибактериальная терапия и предполагаемая аспирация) означает 50%-ный риск инфицирования грам-отрицательными

энтеробактериями или *P. aeruginosa* [137]. Наличие двух или более из этих критериев уже значительно повышает риск, что должно приниматься во внимание при назначении антибиотиков в районах с высокой распространенностью этой инфекции. *P. aeruginosa* следует иметь в виду у любого курящего пациента с быстро прогрессирующей пневмонией [138]. Возраст сам по себе не является отягощающим фактором для инфицирования грам-отрицательными энтеробактериями и *P. aeruginosa* [139, 140].

Сочетания различных возбудителей могут встречаться у 5–38 % больных [38, 60], но их влияние на исход заболевания пока не установлено.

При выборе антибиотиков следует обратить внимание на местные особенности резистентности к ним микроорганизмов. Основное внимание должно уделяться резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и, в меньшей степени, *H. influenzae* – к ампициллину. Взаимосвязь резистентности возбудителей и неэффективности лечения установлена для *S. pneumoniae*, резистентного к пенициллину (но только при минимальной ингибирующей концентрации (МИС) выше 2 мкг / мл) [141], макролидам [142, 143] и фторхинолонам (левофлоксацину) [144–146]. При резистентности к пенициллину при МИС выше 2 мг / дл антибиотиками выбора являются β-лактамы в высоких дозах [40, 41, 147, 148]. Побочные эффекты при резистентности лучше всего доказаны для макролидов.

Местные особенности резистентности обладают огромной вариабельностью, например, резистентность к пенициллину достигает 50 % в некоторых районах Франции и Испании, в то время как в Германии она гораздо ниже (около 5 %). Таким образом, рекомендации по лечению должны учитывать местную антибактериальную резистентность. Рекомендуется постоянно обновлять имеющуюся информацию о резистентности с помощью исследовательских программ по резистентности (например, проект *Alexander* [149], *SENTRY* [150] и Европейская система

**Таблица 13**  
**ФР токсичности и плохой переносимости антибиотиков**

Антибиотик	Токсичность	ФР
$\beta$ -лактамы в анамнезе	Аллергия	Аллергия на пенициллин
Макролиды	Ототоксичность	Возраст
	Аритмии	Удлинение интервала QT
Фторхинолоны	Аритмии	Сердечная недостаточность, электролитные нарушения, удлинение интервала QT
	Нейротоксичность	Заболевания ЦНС
	Тендиниты	Одновременное лечение стероидами
Аминогликозиды	Нефротоксичность	Возраст, одновременное лечение диуретиками
	Ототоксичность	Возраст

Примечание: ЦНС – центральная нервная система; QT – интервал на электрокардиограмме.

наблюдения за антибактериальной резистентностью (EARSS; <http://www.earss.rivm.nl/>).

Поскольку индивидуальный риск резистентности связан с применением антибиотиков непосредственно перед госпитализацией, информация о предшествующем использовании антибиотиков должна приниматься во внимание при назначении эмпирической терапии [151].

Наконец, необходимо учитывать переносимость и токсичность антибиотиков, которые во многом связаны с сопутствующей патологией и пожилым возрастом. Наиболее важные токсические эффекты антибиотиков приведены в табл. 13.

#### Рекомендации

Антибактериальная терапия должна назначаться эмпирически и соответствовать индивидуальному риску летального исхода. Тяжесть пневмонии (легкая, среднетяжелая, тяжелая) подразумевает соответствующие условия лечения больного (амбулаторно, стационар, ОИТ; А4). Антибиотики должны назначаться как можно раньше (А3).

**Таблица 14**  
**Рекомендованные режимы лечения (при отсутствии особых ситуаций) для госпитализированных больных с ВП (С4)<sup>#</sup>**

Предпочтительный*	Альтернативный <sup>†</sup>
Пенициллин G $\pm$ макролид <sup>†</sup>	Левифлоксацин <sup>§</sup>
Аминопенициллин $\pm$ макролид <sup>§,†</sup>	Моксифлоксацин <sup>§,##</sup>
Аминопенициллин / ингибитор $\beta$ -лактамаз $\pm$ макролид <sup>§,†</sup>	
Цефалоспорины II поколения без антипсевдомонадной активности <sup>†</sup> или III $\pm$ макролид <sup>†</sup>	

Примечание: <sup>#</sup> – опыт применения кетолидов ограничен, но они могут использоваться как альтернативный антибиотик, если допустимо пероральное лечение; \* – в районах с низкой резистентностью; <sup>†</sup> – в районах с повышенной резистентностью или при непереносимости предпочтительных антибиотиков; <sup>§</sup> – один и тот же препарат может быть использован при ступенчатой схеме лечения; <sup>†</sup> – новые макролиды более предпочтительны, чем эритромицин; <sup>##</sup> – среди всех фторхинолонов моксифлоксацин имеет наибольшую антипневмококковую активность.

Первоначальная эмпирическая антибактериальная терапия должна учитывать: 1) наиболее вероятный спектр возбудителей в зависимости от тяжести пневмонии и дополнительных ФР; 2) местные особенности антибактериальной резистентности; 3) переносимость и токсичность антибиотиков для конкретного больного.

Решение о тактике лечения больного ВП должно основываться на клинической ситуации. В основе этого решения должны лежать главные факторы, определяющие исход заболевания. Показана целесообразность такого подхода с точки зрения уровня заболеваемости и стоимости лечения [42, 152–154], доказано снижение летальности [42, 155].

#### Какое первоначальное эмпирическое лечение рекомендуется?

В целом, все сравнительные исследования основаны на оценке эквивалентности различных антибиотиков. Это оставляет неясным, в какой мере антимикробные и фармакокинетические особенности конкретных препаратов улучшают результаты лечения, и существует ли такая взаимосвязь. Более того, большинство таких исследований не включали больных с тяжелой пневмонией.

Интересные результаты получены в крупном ретроспективном исследовании различных антибактериальных режимов, например, три режима были связаны со снижением летальности в течение 30 дней в большой группе пожилых пациентов. Этими режимами были: цефалоспорины II поколения плюс макролиды, цефалоспорины III поколения без антипсевдомонадной активности плюс макролиды и фторхинолоны в качестве монотерапии [156]. Другие авторы пришли к заключению, что цефалоспорины III поколения так же эффективны, как и их комбинация с макролидами [157]. Однако эти данные были получены ретроспективно и оказались, скорее, гипотетическими, чем доказанными.

В итоге, данные, подтверждающие использование различных антибиотиков, остаются ограниченными. Общепринятые режимы антибактериальной терапии приведены в табл. 14 и 15. Больные, госпитализированные по причинам, не связанным с тяжестью пневмонии (например, имеющие такой же риск летального исхода, как и амбулаторные больные), могут лечиться теми же антибиотиками, что и амбулаторные.

Критерии добавления макролидов больным со среднетяжелой пневмонией не установлены. Клинические критерии присутствия атипичных возбудителей признаны недостаточными для принятия такого решения. Более того, мнения об атипичных микроорганизмах остаются противоречивыми [158]. Противоречащие данные были опубликованы и о лечении пневмококковой пневмонии. В то время как некоторые авторы успешно использовали монотерапию прокаинавой солью пенициллина [159], другие показали, что комбинация пенициллина и макролида связана с более низкой летальностью по сравне-

**Таблица 15**  
**Рекомендованные режимы лечения для больных с тяжелой ВП (С4)**

Нет ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>
Цефалоспорины III поколения без антипсевдомонадной активности + макролид или Цефалоспорины III поколения без антипсевдомонадной активности + (моксифлоксацин или левофлоксацин)
ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>
Цефалоспорины с антипсевдомонадной активностью или Ацилуридпенициллин / ингибитор $\beta$ -лактамаз или Карбапенем + ципрофлоксацин*

Примечание: \* – доказательства в пользу комбинированной терапии при *P. aeruginosa* неубедительные. Лечение аминогликозидами связано с повышением токсичности, и монотерапия часто приводит к развитию резистентности к этому антибиотику. Таким образом, рекомендуется комбинированная терапия  $\beta$ -лактамам антибиотиком плюс фторхинолон.

нию с монотерапией  $\beta$ -лактамами [62]. Мы считаем необходимым добавлять макролиды, по крайней мере, больным с повышенным риском и больным, имеющим признаки тяжелой пневмонии [160].

Четкого отношения к различным рекомендациям пока не выработано. Важно понять, что назначение монотерапии увеличивает риск развития резистентности.

Очень важным моментом является адекватная дозировка. Новые взгляды на дозировку антибиотиков с учетом фармакокинетики и фармакодинамики имеют большие перспективы, но единое мнение по этому вопросу пока отсутствует, поэтому их трудно рекомендовать для клинической практики [161]. Рекомендованные дозы приведены в Приложении 3. При наличии почечной или печеночной недостаточности дозы следует изменять.

*Какое лечение рекомендуется при конкретных выделенных возбудителях?*

При выделении специфических возбудителей может потребоваться соответствующее лечение. Возможные варианты приведены в табл. 16.

*Какова должна быть продолжительность лечения?*

Необходимая продолжительность антибактериальной терапии не установлена. В сравнительных ис-

следованиях обычная продолжительность лечения составляла 7–10 дней. Однако неизвестно, можно ли с тем же успехом применять более короткое лечение. При внутриклеточных возбудителях, таких как *Legionella spp.*, лечение следует продолжать как минимум 14 дней (С4).

*Когда следует назначать внутривенные антибиотики и когда менять их на пероральные?*

У госпитализированных больных, не нуждающихся в помещении в ОИТ, существующие на сегодняшний день доказательства предполагают использование ступенчатого подхода к лечению при отсутствии противопоказаний, таких как снижение всасывания в желудочно-кишечном тракте [162–165]. Эффективность ступенчатого подхода также доказана при пневмококковой пневмонии с бактериемией [166]. У больных с низкой степенью риска летального исхода в соответствии с индексами *PSI* или *CURB*, госпитализированных по причинам, не связанным с тяжестью пневмонии, пероральное лечение может быть назначено с самого начала. Кроме того, больные с повышенным риском, но без жизненно-угрожающих симптомов, также могут лечиться пероральными антибиотиками с самого начала [167, 168]. Поскольку клиническая целесообразность стационарного наблюдения за больными с низким риском после перевода на пероральные антибиотики незначительна [165, 169], решение о такой смене лечения может приниматься одновременно с решением о выписке из стационара. Ранний перевод на пероральные препараты и ранняя выписка способствуют уменьшению длительности пребывания в стационаре [163, 170]. Данные о безопасности ступенчатого подхода при тяжелой пневмонии весьма ограничены [168].

Положительная клиническая динамика описана для нескольких режимов ступенчатой антимикробной терапии. Теоретически, наиболее приемлемыми являются антибиотики, которые существуют как в форме для внутривенного введения, так и для перорального приема и которые имеют одинаковую площадь под кривой при любом пути введения [171, 172].

**Таблица 16**  
**Рекомендованное лечение при выявленных специфических возбудителях**

Возбудитель	Рекомендованное лечение
Умеренно резистентный <i>S. pneumoniae</i> $\leq 2$ мг / дл	Высокие дозы амоксициллина, цефалоспорины III поколения, респираторные фторхинолоны, телитромицин*
Высокорезистентный <i>S. pneumoniae</i> $> 2$ мг / дл	Респираторные фторхинолоны, ванкомицин, тейкопланин, линезолид
Метициллин-чувствительный <i>Staph. aureus</i>	Цефалоспорины II поколения, клиндамицин, респираторные фторхинолоны
Метициллин-резистентный <i>Staph. aureus</i>	Ванкомицин, тейкопланин $\pm$ рифампицин, линезолид
Ампициллин-резистентный <i>H. influenzae</i>	Аминопенициллин плюс ингибитор $\beta$ -лактамаз, респираторные фторхинолоны
<i>M. pneumoniae</i>	Доксициклин, макролиды, респираторные фторхинолоны, телитромицин*
<i>C. pneumoniae</i>	Доксициклин, макролиды, респираторные фторхинолоны, телитромицин*
<i>Legionella spp.</i>	Респираторные фторхинолоны, макролиды $\pm$ рифампицин, азитромицин
<i>Coxiella burnetii</i>	Макролиды, респираторные фторхинолоны
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Цефалоспорины III поколения+аминогликозиды

Примечание: \* – опыт применения кетолидов ограничен, но они могут использоваться как альтернативный антибиотик, если допустимо пероральное лечение.

**Таблица 17**  
**Типы и возможные варианты ступенчатой антибактериальной терапии**

Ступенчатый режим	Внутривенные препараты	Пероральные препараты
Тот же самый антибиотик (идентичная площадь под кривой)	Моксифлоксацин	Моксифлоксацин
	Левифлоксацин	Левифлоксацин
	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин
	Клиндамицин	Клиндамицин
Тот же самый антибиотик (меньшая площадь под кривой)	Аминопенициллин (ампициллин / амоксициллин)	Амоксициллин
	Цефуросим	Цефуросим-аксетил
	Эритромицин	Эритромицин
	Кларитромицин	Кларитромицин
	Азитромицин	Азитромицин
Тот же самый антибиотик (различная площадь под кривой)	Цефтриаксон	Цефуросим-аксетил Цефиксим

Тем не менее, в ступенчатом лечении также успешно используются и пероральные антибиотики с меньшей площадью под кривой. В табл. 17 приведены возможные варианты ступенчатого лечения ВП.

Время перевода больного с внутривенных антибиотиков на пероральные определяется индивидуально при стабилизации клинического состояния. В одном исследовании критерием перевода была нормализация температуры (нормальная температура при двух последовательных измерениях с 8-часовым интервалом), уменьшение кашля и снижение лейкоцитоза [163]. Другие авторы лечили больных внутривенными антибиотиками как минимум 48 ч и затем переводили на пероральные [164]. Вероятно, самый удобный подход опирается на динамику наиболее выраженного при поступлении в стационар клинического признака (например, лихорадки, острой дыхательной недостаточности или нарушения сознания) как основного критерия стабилизации состояния больного. Обычная практика заключается в наблюдении за больными в течение ночи после смены антибиотиков на пероральные, но это не признано необходимым [165].

#### Рекомендации

При пневмонии легкого течения с самого начала должны назначаться пероральные антибиотики (А3). У больных со среднетяжелой пневмонией следует думать о ступенчатой схеме за исключением наиболее тяжелых больных. Оптимальное время перевода больных на пероральные препараты точно не установлено. Представляется целесообразным принимать такое решение соответственно динамике наиболее выраженных при поступлении клинических симптомов (А3).

#### Какие дополнительные виды лечения рекомендуются?

Профилактическая терапия низкомолекулярными гепаринами (40 мг эноксапарина подкожно) у боль-

ных с острой дыхательной недостаточностью снижает частоту тромбоэмболий с 14,9 до 5,5 % и иногда предотвращает тромбоэмболические осложнения [173]. Вследствие этого низкомолекулярные гепарины должны назначаться всем больным с острой дыхательной недостаточностью.

Неинвазивная вентиляция легких эффективна у больных ХОБЛ, переносящих пневмонию [174]. Использование этого метода у больных с другой сопутствующей патологией остается спорным [175]. Принципы применения неинвазивной вентиляции легких те же, что и во всех других ситуациях [176].

Больные с тяжелым сепсисом должны получать адекватные объемы жидкости. Соответствующее лечение для поддержания жизненных функций обязательно у всех больных с септическим шоком.

Эффективность стероидов при пневмонии не доказана. Однако гидрокортизон оказывает положительный эффект у больных септическим шоком. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор уменьшает проявления почечной недостаточности, но не влияет на летальность [177]. Таким образом, он не рекомендуется при лечении тяжелой ВП.

#### Рекомендации

Больным с острой дыхательной недостаточностью показаны низкомолекулярные гепарины (А3). Неинвазивная вентиляция легких пока не входит в стандарты медицинской помощи, но может проводиться, особенно у больных ХОБЛ (В3). Лечение тяжелого сепсиса и септического шока ограничивается поддерживающими мероприятиями (А3). Стероиды не имеют точки приложения в лечении пневмонии за исключением больных с септическим шоком (А3).

#### Как следует оценивать эффективность терапии и когда проводить повторную рентгенограмму легких?

Первые 24–72 ч после госпитализации являются наиболее важными в течении пневмонии. Однако возможны и поздние осложнения, чаще всего – эмпиема плевры, нозокомиальная суперинфекция или осложнения со стороны сопутствующих заболеваний [137]. Полное разрешение симптомов пневмонии может занимать достаточно долгий период [178] в зависимости от особенностей как организма больного, так и возбудителя, а также исходной тяжести пневмонии. Таким образом, представляется целесообразным с практической точки зрения различать первоначальную эффективность лечения и полное разрешение пневмонии, особенно при оценке ответа на терапию.

Мониторинг состояния больных должно включать измерение температуры тела, параметров дыхания (желательно учитывать частоту дыхания и парциальное напряжение кислорода или сатурацию кислорода), показателей гемодинамики (артериальное давление и частоту сердечных сокращений), оценку сферы сознания. У больных с неблагоприятной динамикой этих критериев возможно раннее

направление в отделение интенсивной или промежуточной терапии.

Рентгенография легких сама по себе недостаточна для оценки первоначального ответа на лечение, но при ухудшении клинического состояния нарастание инфильтрации более чем на половину от исходной означает плохой прогноз [48, 135].

Рентгенологическое подтверждение разрешения неосложненной пневмонии является обычной клинической практикой. Однако время, необходимое для полного рентгенологического разрешения, зависит от особенностей возбудителя и организма больного и, как правило, дольше ожидаемого [179, 180]. Вероятно, следует определить рамки этого периода у больных с сохраняющейся симптоматикой и у больных с высоким риском онкологической патологии легких (например, курильщиков и экс-курильщиков). У больных с тяжелой пневмонией повторные рентгенограммы легких входят в план ведения больного и выполняются в соответствии с клинической ситуацией.

Длительность периода стабилизации состояния больного зависит от критериев, применяемых для оценки, и первоначальной тяжести пневмонии [181]. Согласно приведенным ниже критериям, состояние больных IV и V класса по *PSI* стабилизируется в среднем через 3 и 5 дней, соответственно [182]. К таким критериям относятся: снижение температуры тела ниже 37,9 °С, частота дыхания < 25 в 1 мин, сатурация кислорода > 89 %, систолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений < 100 в 1 мин, способность принимать пищу, нормальная сфера сознания.

При наличии всех критериев риск повторной госпитализации или летального исхода после выписки составляет примерно 14 %. Изменения двух или более жизненно важных показателей при выписке увеличивает риск повторной госпитализации или летального исхода до 46 %. Таким образом, должны учитываться все перечисленные критерии, прежде чем будет принято решение о выписке больного.

Длительность госпитализации является одним из наиболее важных факторов, определяющих стоимость лечения ВП. Сокращение сроков госпитализации даже на 1 день влечет существенную экономию затрат [183]. Следовательно, представляется рациональным планировать продолжительность лечения в соответствии с предполагаемой длительностью пребывания больного в стационаре. Для больных с низким риском летального исхода (I–III класс по *PSI*) предположительная длительность стационарного лечения составляет 5 дней, для больных с повышенным риском (IV и V классы) – 7 дней [37, 184]. Однако необходимо принимать во внимание местные особенности. Более длительный срок госпитализации зависит как от связанных с пневмонией факторов (первоначальная тяжесть, ранние осложнения), так и от не связанных с пневмонией осложнений и неклинических факторов [184].

Доказано, что длительность пребывания в стационаре может быть уменьшена во многих ситуациях без опасности для больного [185]. Тем не менее, решение о выписке должно приниматься на основании строгих критериев клинической стабильности пациента. В противном случае сокращение длительности госпитализации может увеличить частоту нежелательных исходов [182, 186]. Безопасное сокращение сроков госпитализации возможно при: 1) раннем переводе на пероральные антибиотики [182, 187]; 2) вмешательствах, снижающих влияние неклинических факторов.

#### Рекомендации

Ответ на лечение следует оценивать по простым клиническим критериям: температуре тела, показателям дыхания и гемодинамики. Те же самые параметры используются для принятия решения о выписке больного (A3). Полное выздоровление, включая рентгенологическое разрешение пневмонии, требует более длительного времени. Решение о выписке следует принимать на основании показателей клинической стабильности состояния (A3).

#### Какова должна быть тактика в отношении больных, у которых лечение неэффективно?

Следует различать отсутствие эффекта от первоначального лечения (так называемая неразрешающаяся пневмония) и отсутствие полного разрешения пневмонии (так называемая медленно разрешающаяся пневмония). Прежде чем поставить диагноз неразрешающейся пневмонии, следует убедиться в том, что: 1) у пациента диагноз ВП наиболее вероятен (т. е. соответствует клинической картине); 2) антибактериальная терапия проводится правильно (правильно выбраны антибиотик, путь его введения, дозировка); 3) при выделении особых возбудителей лечение адекватное.

При подтверждении неэффективности лечения пациента следует отнести к одной из двух категорий:

#### Неразрешающаяся пневмония

Если больной нестабилен (пневмония прогрессирует), следует повторно тщательно оценить его состояние. Решение о назначении дополнительных диагностических исследований (компьютерной томографии (КТ) легких или бронхоскопии) принимается индивидуально. При проведении бронхоскопии следует убедиться, что полученный материал для исследований анализируется всесторонне. Наиболее серьезные состояния, требующие исключения, – эмпиема, формирование легочного абсцесса, ТЭЛА и застойные явления в легких в результате перегрузки жидкостью. После получения материала для микробиологического исследования меняют режим антибактериальной терапии, снова эмпирически, с использованием других препаратов.

Если больной находится в стабильном состоянии, объем повторных исследований определяется



индивидуально. Второй курс antimicrobial терапии может быть отложен до проведения дифференциальной диагностики.

#### Медленно разрешающаяся пневмония

Решение о повторном обследовании больного должно основываться на тщательной оценке факторов, влияющих на темпы разрешения пневмонии, и возможности другого заболевания. Этот тип неэффективности лечения делает более вероятным наличие редко встречающегося возбудителя или другого заболевания, протекающего под маской пневмонии, например, интерстициального заболевания легких или новообразования. Эти заболевания можно заподозрить по клиническим и рентгенологическим проявлениям. При подозрении на интерстициальное заболевание легких желательно проведение КТ легких. Более чем в половине случаев диагностическую информацию дает бронхоскопия [137, 188]. Решение о целесообразности проведения открытой биопсии легкого принимается только с учетом особенностей состояния больного.

#### Рекомендации

Следует различать два типа неэффективности лечения: неразрешающаяся пневмония и медленно разрешающаяся пневмония (А3). Тактика при неразрешающейся пневмонии зависит от клинической ситуации. У больных в нестабильном состоянии проводится полное повторное обследование и затем рекомендуется смена эмпирической антибактериальной терапии. Смена антибиотиков может быть отложена у стабильных больных. При медленно разрешающейся пневмонии повторные исследования проводятся в соответствии с клиническими потребностями, состоянием больного и индивидуальными ФР (С3).

### Обострения ХОБЛ

#### Каковы критерии направления в стационар?

Летальность среди больных, госпитализированных в стационар по поводу обострения ХОБЛ, составляет около 10 %. Для клинициста важно иметь чувствительные и специфические критерии госпитализации таких больных. Специфические критерии по-прежнему являются предметом споров, но общее правило заключается в том, что все больные с обострением ХОБЛ, у которых через 12 ч от начала обострения улучшение не получено, с сохраняющейся дыхательной недостаточностью и выраженной одышкой должны направляться в стационар.

В новом соглашении ERS / ATS выработаны рекомендации по специфическим критериям госпитализации больных с обострением ХОБЛ [189]. Эти критерии не валидизированы (табл. 18).

Клиницистам интересно знать ФР, связанные с направлением в стационар больного с обострением ХОБЛ. Исследование "случай–контроль" по ФР для

госпитализации при обострении ХОБЛ выявило при многофакторном анализе следующие факторы, связанные с госпитализациями [190]: три или более госпитализации за предшествующий год, ОФВ<sub>1</sub>, длительная кислородотерапия, курение.

При оценке состояния пациента в стационаре важно, во-первых, установить тяжесть заболевания. Тяжесть заболевания определяется степенью функционального ухудшения в стабильном состоянии, лучший метод для этого – спирометрия с измерением показателей форсированного выдоха. Кроме того, также следует оценить симптомы и жалобы больного в период настоящего обострения (тяжесть гипоксемии, гиперкапнии, ацидоза, тахипноэ и др.).

Новое соглашение ERS / ATS предлагает классификацию тяжести ХОБЛ по степени бронхиальной обструкции: легкая ХОБЛ – ОФВ<sub>1</sub> ≥ 80 %, среднетяжелая ХОБЛ – ОФВ<sub>1</sub> 50–80 %, тяжелая ХОБЛ – ОФВ<sub>1</sub> 30–50 %, очень тяжелая ХОБЛ – ОФВ<sub>1</sub> < 30 %.

#### Какие из больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, должны получать антибиотики?

В клинической практике врачи должны уметь определить, какие пациенты не нуждаются в назначении антибиотиков, а какие нуждаются. Не все больные с обострением ХОБЛ должны лечиться антибиотиками. Метаанализ [27] рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показал, что в целом эффект антибиотиков при обострении ХОБЛ умеренный. Этот метаанализ был опубликован несколько лет назад, и большинство антибиотиков, включенных в исследования, были менее активными, чем современные.

Основополагающее исследование *Anthonisen et al.* [32] показало существенный положительный эффект антибиотиков у больных, имеющих все три следующих признака: усиление одышки, увеличение объема мокроты, усиление гнойного характера мокроты. Такие пациенты выделены в 1-й тип. Назначение антибиотиков также было эффективным и у больных, имеющих два из этих признаков; они выделены во 2-й тип. На рисунке показано разделение

**Таблица 18**  
**Показания для госпитализации больных с обострением ХОБЛ [189]**

Наличие сопутствующей патологии с высоким риском, в том числе: пневмонии, аритмии, застойной сердечной недостаточности, сахарного диабета, почечной или печеночной недостаточности
Недостаточная эффективность амбулаторного лечения
Значительное нарастание одышки
Невозможность принимать пищу и спать из-за симптомов
Нарастание гипоксемии
Нарастание гиперкапнии
Изменения сферы сознания
Невозможность обслуживать себя, отсутствие или недостаточная возможность домашнего ухода
Неопределенный диагноз
Неадекватный домашний уход

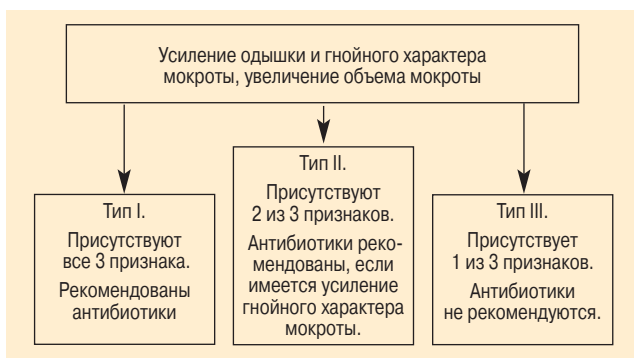


Рис. Разделение пациентов по характеристикам обострения

больных с обострением ХОБЛ в соответствии с критериями *Anthonisen et al.* [32]. Недавно полученная информация о негоспитализированных больных с обострением ХОБЛ продемонстрировала четкую связь между гнойным характером мокроты и присутствием в ней бактерий [15]. Зеленый цвет мокроты был на 94 % чувствителен и на 77 % специфичен для высокой обсемененности бактериями, что четко указывало на категорию больных, у которых антибиотики будут эффективны с высокой вероятностью. Эта информация дополняет данные *Anthonisen et al.* [32] о том, что больные, имеющие два из трех основных признаков, в том числе усиление гнойности (зеленый цвет) мокроты, должны лечиться антибиотиками. Однако исследование *Anthonisen et al.* [32] было выполнено на амбулаторных больных; те, у кого необходимость в госпитализации возникла после начала исследования, были исключены из анализа. Критерии *Anthonisen* не валидизированы у больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ.

Два рандомизированных исследования разясняют, какие больные должны получать антибиотики, а какие – нет. В одном исследовании участвовали амбулаторные больные с умеренной симптоматикой (простой ХБ), у которых антибиотики были неэффективны [25]. В другом исследовании участвовали больные ХОБЛ, нуждающиеся в ИВЛ; у них отсутствие антибактериальной терапии вело к неблагоприятным исходам и повышало частоту вторичных внутрибольничных инфекций [191]. Отсутствуют данные о том, что больные с обострением ХОБЛ, находящиеся на неинвазивной вентиляции легких, должны получать антибиотики, но в клинической практике это соблюдается только для больных, находящихся на ИВЛ.

Большинство больных ХОБЛ, нуждающихся в госпитализации, имеют тяжелое течение болезни ( $ОФВ_1 < 50\%$ ) и обострения 1-го или 2-го типа по критериям *Anthonisen* [192].

#### Рекомендации

Антибиотики должны назначаться: 1) больным с обострением ХОБЛ 1-го типа по *Anthonisen* (A2); 2) больным с обострением ХОБЛ 2-го типа по *Anthonisen*, когда усиление гнойного характера мокроты является одним из двух основных признаков (A2);

3) больным с тяжелым обострением, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких (A2). Антибиотики обычно не назначаются больным с обострением ХОБЛ II типа по *Anthonisen* без гнойной мокроты и при обострении 3-го типа (A2).

#### Какое разделение рекомендуется в отношении больных с обострением ХОБЛ для определения лечебной тактики?

Обострения ХОБЛ могут быть результатом вирусной инфекции, бактериальной инфекции или воздействия раздражителей, в том числе курения табака и др. Роль бактериальной инфекции обсуждается, но бронхоскопические исследования показали, что, по крайней мере, 50 % больных с обострением могут иметь высокие концентрации бактерий в нижних отделах дыхательных путей [193]. Проблема установления микробиологической этиологии обострений ХОБЛ состоит в том, что у большей части больных имеется бактериальная колонизация нижних дыхательных путей даже в стабильной фазе заболевания. Некоторые исследователи полагают, что при обострении эта бактериальная нагрузка возрастает [193] и при этом у одного и того же пациента могут меняться штаммы присутствующих постоянно бактерий [194]. Эти же авторы подтвердили, что при обострении происходит смена штаммов *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*), но этого не наблюдается для *P. aeruginosa*.

Исследования с участием больных с легким обострением ХОБЛ [195], не нуждавшихся в госпитализации, показали, что у половины этих больных присутствовали микроорганизмы в нижних отделах дыхательных путей, и преобладающими были *H. influenzae* (не типизируемый и не инкапсулированный), *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*. Наоборот, у больных, нуждавшихся в ИВЛ (средний  $ОФВ_1$  30 %) [196, 197] роль этих микроорганизмов менее значима, а чаще встречаются грам-отрицательные энтеробактерии и *P. aeruginosa*. Другие наблюдения показали, что наиболее весомым фактором, определяющим тип микроорганизмов, является  $ОФВ_1$  [198, 199]. У больных с легким течением заболевания преобладает *S. pneumoniae*, тогда как при снижении  $ОФВ_1$  чаще встречаются *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, а у больных с наиболее тяжелой бронхиальной обструкцией может высеиваться *P. aeruginosa*. При тяжелой ХОБЛ с частыми обострениями, требующими лечения антибиотиками и стероидами, микробная этиология более сложная, и могут присутствовать грам-отрицательные энтеробактерии и *P. aeruginosa* [200].

Установление ФР инфицирования *P. aeruginosa* имеет большое значение. В этой ситуации антибактериальная терапия кардинально отличается от лечения, направленного на обычных возбудителей, и если антипсевдомонадные антибиотики не назначены в самые ранние сроки, состояние больных может прогрессивно ухудшаться [196]. ФР для инфицирования *P. aeruginosa* следующие: 1) недавняя госпитализация, 2) частые курсы антибиотиков (4 курса за

последний год), 3) тяжелая ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> < 30 %), 4) выделение *P. aeruginosa* во время предыдущего обострения или носительство этого микроорганизма в стабильной фазе заболевания [198, 199]. Однако в обычных исследованиях, изучающих микробиологию обострения ХОБЛ, и специальных исследованиях по ФР инфицирования *P. aeruginosa* большинство этих факторов отсутствуют. В целом, частота псевдомонадной инфекции у больных с обострением ХОБЛ, нуждающихся в госпитализации и имеющих ОФВ<sub>1</sub> < 50 %, составляет 10–15 %. Эта цифра увеличивается у больных, госпитализированных в ОИТ в связи с необходимостью ИВЛ. Тем не менее, роль *P. aeruginosa* далеко не ясна и нет исследований, оценивавших влияние специфического антипсевдомонадного лечения, назначенного на основании ФР, на исход заболевания.

Противоречива роль атипичных микроорганизмов, но большинство исследований показывают, что *S. pneumoniae* встречается в 4–20 % обострений [200], а *M. pneumoniae* обнаруживается реже. В одном из таких исследований *S. pneumoniae* обнаруживалась у 4 % госпитализированных больных с ХОБЛ [201]. *S. pneumoniae*, как правило, часто встречается в ассоциации с другими вирусами и бактериями. Вирусы также часто обнаруживаются при обострениях ХОБЛ. Диапазон частоты их встречаемости значительно варьирует в зависимости от вида использованной микробиологической методики и типа вируса. Исследование *Seemungal et al.* [202] выявило у 39 % больных вирусную инфекцию с преобладанием риновируса и RS-вируса. Другие вирусы, потенциально участвующие в обострении ХОБЛ, – пикорнавирус и вирус гриппа А.

Спектр антибиотикорезистентности микроорганизмов, обычно выявляемый при обострениях, специфичен для каждой страны [203]. В Испании, Франции и Италии до 40 % штаммов *H. influenzae* и > 90 % *M. catarrhalis* продуцируют β-лактамазу, что заставляет предположить, что такие антибиотики как ампициллин и амоксициллин, могут быть неэффективными. *S. pneumoniae*, кроме того, часто проявляет резистентность к пенициллину и макролидам, хотя это также варьирует в значительной степени в разных странах (см. Приложение 2, раздел "Антибиотикорезистентность").

В итоге, 10–20 % больных со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями не отвечают на первоначальную антибактериальную терапию и нуждаются в смене режима лечения [204, 205]. В таких случаях инфекция может быть вызвана *P. aeruginosa* и *Staph. aureus*, микроорганизмами, которые недостаточно охватываются стандартными эмпирическими режимами.

Разделение больных в зависимости от необходимости антибактериальной терапии помогает выделить группы, у которых могут присутствовать особые возбудители. Это трудная проблема, которая требует учета особенностей организма больного (ФР резис-

тентности *S. pneumoniae* к пенициллинам и макролидам, β-лактамазапродуцирующих штаммов *H. influenzae*), ФР инфицирования *P. aeruginosa* и критериев летальности в остром периоде. Использование ОФВ<sub>1</sub> как критерия для разделения больных по режимам антибактериальной терапии не всегда целесообразно в клинической практике, поскольку эта информация может отсутствовать при поступлении больного в отделение неотложной помощи. Однако при наличии данных об ОФВ<sub>1</sub> это помогает классифицировать больных на различные группы для назначения антибиотиков.

#### Рекомендации

Выделяют 3 различные группы больных. Группа А включает больных, не нуждающихся в госпитализации (легкая ХОБЛ, см. раздел "Профилактика"; А3). Группа В – это больные, направленные в стационар (среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ) и не имеющие риска инфицирования *P. aeruginosa* (А3). В группу С входят больные, направленные в стационар (среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ) и имеющие ФР инфицирования *P. aeruginosa* (А3).

#### Каковы ФР инфицирования *P. aeruginosa*?

Факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* считается наличие следующих любых двух признаков: 1) недавние госпитализации (А3); 2) частые (более 4 курсов в год) или недавние (в последние 3 мес.) курсы антибиотиков (А3); 3) тяжелая ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> < 30 %; А3); 4) предыдущее выделение *P. aeruginosa* во время обострений или колонизация *P. aeruginosa* в стабильной фазе заболевания (А3). Разделение больных ХОБЛ показано в табл. 19.

#### Когда рекомендуются микробиологические исследования?

На результат микробиологического исследования может влиять сопутствующая флора из глотки. Материал из дистальных отделов дыхательных путей, получаемый при бронхоскопии, и защищенная браш-биопсия демонстрируют, что больные с ХОБЛ и бронхоэктазами являются хроническими носителями различных микроорганизмов даже в стабиль-

**Таблица 19**  
**Разделение больных с обострением ХОБЛ в зависимости от назначаемых антибиотиков и вероятного возбудителя**

Группа	Определение	Микроорганизмы
А	Легкая ХОБЛ	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>S. pneumoniae</i>
В	Среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ без ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Возбудители группы А плюс <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> и т. д.
С	Среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ с ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Возбудители группы В плюс <i>P. aeruginosa</i>

Примечание: *K. pneumoniae* – *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* – *Escherichia coli*.

ном периоде, но при обострении число бактерий увеличивается.

Защищенная браш-биопсия у больных со стабильной ХОБЛ и с бронхоэктазами показала обсемененность  $10^3$ – $10^4$  КОЕ / мл с преобладанием *H. influenzae* и *S. pneumoniae* или *H. influenzae* и *P. aeruginosa* в 60–80 % случаев [193, 206, 207]. В среднем совпадение результатов защищенной браш-биопсии и посева мокроты составляет 75 %. В недавно выполненном исследовании у больных с бронхоэктазами получена хорошая корреляция между посевом мокроты и исследованием бронхоскопического материала [208].

Очень мало исследований сравнивали посеvy мокроты с бронхоскопическим материалом в качестве контроля при обострении ХОБЛ. *Soler et al.* [196] сопоставляли результаты исследования защищенных браш-биоптатов и эндотрахеальных аспиратов и получили хорошую корреляцию.

В четырех исследованиях показано, что во время обострения примерно у 50 % больных микробная обсемененность бронхиального дерева значительно увеличивается [193, 196, 97, 209]. Авторы разделили выделенные микроорганизмы на потенциально патогенные (ППМ) и не-ППМ [207]. Учитывая эти результаты, можно считать, что бактериальные возбудители являются причиной примерно 40–50 % обострений ХОБЛ.

Проспективные исследования показали, что *H. influenzae* как причина обострения ХОБЛ частично представляет собой активацию уже имевшейся в организме инфекции, и при этом штаммы генетически идентичны тем, которые вызывали предшествующие обострения, а частично имеет экзогенное происхождение, и это генетически другие штаммы [194, 210].

Оценка качества мокроты при обострении ХОБЛ не отличается от таковой при пневмонии. В проспективном исследовании *Eller et al.* [199] показали, что в случаях легкого обострения ХОБЛ бактериальная флора в мокроте представлена в основном *S. pneumoniae* и грам-положительными микроорганизмами (46 %), в меньшей степени *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (23 %) и в сопоставимом количестве *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa* (30 %) [199]. В тяжелых случаях при ОФВ<sub>1</sub> < 50 % от нормы преобладают грам-отрицательные микроорганизмы и *P. aeruginosa* (63 %).

Используя произвольную пороговую величину  $10^6$  КОЕ / мл (и  $10^5$  КОЕ / мл для *S. pneumoniae*), *Miravittles et al.* [198] также выявили корреляцию между тяжестью болезни и бактериальным составом мокроты. При ОФВ<sub>1</sub> < 50 % в посевах чаще встречаются *H. influenzae* и *P. aeruginosa*, а у больных с ОФВ<sub>1</sub> > 50 % в большинстве случаев выделяются не-ППМ.

*Stockley et al.* [15] разделяют мокроту на слизистую и гнойную по содержанию в ней миелопероксидазы. Это также можно сделать и по цвету мокроты.

Средняя бактериальная обсемененность слизистой мокроты составляет  $7,5 \times 10^6$ , гнойной –  $10^7$ – $10^8$  КОЕ / мл. Зеленый цвет мокроты на 94,4 % чувствителен и на 77 % специфичен для высокой бактериальной обсемененности.

*Hill et al.* [211] исследовали несколько маркеров воспаления одновременно с бактериальной обсемененностью и цветом мокроты. Уровень миелопероксидазы был низким при содержании бактерий  $\leq 10^7$  КОЕ / мл (39 % образцов) и высоким при количестве бактерий  $\pm 10^7$  КОЕ / мл (61 % образцов). В 92 % образцов преобладал один вид бактерий.

#### Рекомендации

У больных с тяжелым обострением ХОБЛ (группа С), вызванным трудно поддающейся лечению (*P. aeruginosa*) или потенциально резистентной к антибиотикам инфекцией (в случаях предшествующего лечения антибиотиками или системными стероидами, затянувшегося обострения, частых обострений – более 4 в год – и ОФВ<sub>1</sub> < 30 %), рекомендуются посеvy мокроты или эндотрахеального аспирата (у больных, находящихся на ИВЛ; А3).

#### Какая первоначальная антибактериальная терапия рекомендуется для больных, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ?

У больных группы А наиболее часто выделяют *H. influenzae*, реже – *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [212]. При этом можно использовать ампициллин, амоксициллин или тетрациклин, но в странах с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам возможны другие варианты. Кроме того, 20–30 % штаммов *H. influenzae* продуцируют  $\beta$ -лактамазу и резистентны к пенициллинам. Ретроспективное исследование обострений ХОБЛ показало, что лечение амоксициллином ассоциировалось с большей частотой рецидивов [205].

Амоксициллин-клавуланат активен в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Однако этот антибиотик должен применяться в высоких дозах (875 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата) для достижения в сыворотке и бронхиальном секрете высокой концентрации, превышающей МІС для большинства резистентных к пенициллину штаммов. В таких случаях удобнее использовать новую форму препарата в виде 2 000 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата дважды в день. Резистентность *S. pneumoniae* к макролидам в некоторых странах Европы может достигать 30–50 % (например, Франция, Испания), следовательно, там эта группа антибиотиков не рекомендуется. Кроме того, многие штаммы *H. influenzae* резистентны к кларитромицину, хотя во многих исследованиях с участием этой группы больных [203, 214] показана хорошая эффективность макролидов по сравнению с другими антибиотиками. Телитромицин – представитель кетолидов, которые являются производными макролидов; резистентность к нему низка, он эффективен в отношении *S. pneumoniae*, резистентного к пенициллинам и макролидам,

атипичной флоры и более эффективен, чем азитромицин, в отношении *H. influenzae*. У телитромицина низкая частота побочных эффектов, хорошая всасываемость и превосходные фармакокинетические свойства. Он может рассматриваться как альтернативный антибиотик, но клинический опыт его применения весьма ограничен [214], и в рекомендации он не входит (B2).

У пациентов группы В помимо амоксициллина-клавуланата могут назначаться новые фторхинолоны. Левофлоксацин и моксифлоксацин активны в отношении большинства штаммов *S. pneumoniae* и *H. influenzae* и достигают высоких концентраций в бронхиальном секрете, в несколько раз превышающих МПС для этих микроорганизмов [215–219]. Они также активны в отношении грам-отрицательных бактерий (но не *P. aeruginosa*). Такие качества делают эту группу антибиотиков очень удобной в лечении обострений ХОБЛ у данной группы больных. Предпочтителен пероральный путь введения, но в некоторых ситуациях они могут назначаться парентерально. Моксифлоксацин назначается один раз в сутки.

Цефалоспорины III поколения без антипсевдомонадной активности, такие как цефтриаксон и цефотаксим, также достаточно эффективны в отношении большинства микроорганизмов. У больных группы В эти антибиотики могут назначаться в качестве монотерапии [220]. Цефтриаксон имеет преимущества по сравнению с цефотаксимом в том, что может назначаться внутримышечно, это позволяет использовать его у амбулаторных больных.

В группе С лучшим антипсевдомонадным антибиотиком является ципрофлоксацин. Этот антибиотик активен в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и других грам-отрицательных бактерий. Недостатком ципрофлоксацина является его низкая активность в отношении *S. pneumoniae*, но этот микроорганизм нечасто встречается у больных группы С. Другой недостаток – повышенная резистентность к

нему *P. aeruginosa* в ряде европейских стран. Предпочтительны высокие дозы ципрофлоксацина (750 мг каждые 12 ч) для достижения высокой концентрации в сыворотке и бронхиальном секрете [221, 222]. Активность левофлоксацина в отношении *P. aeruginosa* недавно была подтверждена Комитетом по лекарствам и пищевым продуктам США (750 мг 1 раз в сут.), хотя такое применение имеет ограниченный клинический опыт и поэтому не входит в рекомендации.

Отсутствует четкая информация о том, когда у госпитализированных больных надо назначать внутривенные, а когда пероральные антибиотики. Пероральный путь введения предпочтителен у больных, которые могут принимать пищу. В противном случае больные должны получать внутривенные антибиотики и переводиться на пероральные после стабилизации их клинического состояния через 3–5 дней стационарного лечения. У большинства тяжелых больных (контингента ОИТ) обязательно назначать антибиотики внутривенно. У таких больных, а также при подозрении на инфицирование *P. Aeruginosa*, желательна комбинация антибиотиков, как показано в табл. 20. Однако свидетельства, подтверждающие преимущества комбинированной антибиотикотерапии при псевдомонадной инфекции дыхательных путей, отсутствуют. Длительность антибактериальной терапии у больных ХОБЛ составляет в среднем 7–10 дней. В некоторых исследованиях 5-дневные курсы левофлоксацина или моксифлоксацина были так же эффективны, как и 10-дневное лечение  $\beta$ -лактамами антибиотиками [217, 223, 224].

#### Рекомендации

У больных без ФР инфицирования *P. aeruginosa* возможны несколько вариантов антибактериальной терапии. Выбор варианта зависит от: 1) тяжести обострения; 2) местных особенностей резистентности; 3) переносимости антибиотика; 4) стоимости; 5) отношения больного к лечению. Амоксициллин или

**Таблица 20**  
**Какая первоначальная антибактериальная терапия рекомендуется для больных, госпитализированных в связи с обострением ХОБЛ?**

Группа	Описание	Пероральное лечение	Альтернативное лечение	Парентеральное лечение
A*	Легкая ХОБЛ без сопутствующей патологии	Антибиотики обычно не назначаются. При показаниях – амоксициллин, тетрациклин	Ко-амоксиклав Макролиды Левофлоксацин <sup>†</sup> Моксифлоксацин <sup>†</sup>	
B	Среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ без ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Ко-амоксиклав	Левофлоксацин Моксифлоксацин	Амоксициллин-клавуланат, цефалоспорины II или III поколения <sup>‡</sup> , левофлоксацин, моксифлоксацин
C*	Среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ с ФР инфицирования <i>P. aeruginosa</i>	Ципрофлоксацин		Ципрофлоксацин или $\beta$ -лактамы <sup>†</sup> с активностью против <i>P. aeruginosa</i> ± аминогликозиды <sup>**</sup>

Примечание: \* – обычно больные группы А не нуждаются в госпитализации. В странах с высокой распространенностью резистентного к пенициллину *S. pneumoniae* рекомендуются высокие дозы амоксициллина или амоксициллина-клавуланата; † – преимущества эмпирической антипсевдомонадной терапии при наличии ФР для *P. aeruginosa* не доказаны;

<sup>‡</sup> – левофлоксацин и моксифлоксацин более активны в отношении *S. pneumoniae*, чем ципрофлоксацин; <sup>§</sup> – цефтриаксон и цефотаксим; <sup>†</sup> – цефепим, пиперациллин-тахобактам или карбапенем; \*\* – данные о преимуществах комбинированной терапии при *P. aeruginosa* у больных с обострением ХОБЛ отсутствуют.

тетрациклин рекомендуются при легких обострениях (как правило, амбулаторно), ко-амоксициллин – у госпитализированных больных со среднетяжелым и тяжелым обострением (А2). В зависимости от уровня резистентности к пенициллину в каждой стране дозы амоксициллина будут различными. В странах с высокой резистентностью рекомендуемая доза 1 г каждые 8 ч.

У больных с ФР инфицирования *P. aeruginosa* антибиотиком выбора является ципрофлоксацин, если возможно пероральное введение. При необходимости парентеральной терапии возможными вариантами лечения являются ципрофлоксацин или  $\beta$ -лактамный антибиотик с антипсевдомонадной активностью, также можно добавить аминогликозиды (А2).

Выбор перорального или внутривенного пути введения зависит от стабильности клинического состояния больного и тяжести обострения. Перевод с внутривенных на пероральные антибиотики рекомендуется через 3 дня после госпитализации, если больной находится в клинически стабильном состоянии (А3).

*Какая тактика рекомендуется в отношении больного с обострением ХОБЛ, не отвечающего на терапию?*

От 10 до 20 % больных не отвечают на эмпирическую антибактериальную терапию [221, 222]. В некоторых случаях неэффективность лечения может быть связана с особенностями возбудителя: 1) инфекция вызвана микроорганизмом, не попадающим в спектр активности эмпирической терапии. *P. aeruginosa*, *Staph. aureus* (включая метициллин-резистентные штаммы), *Acinetobacter* и другие неферментирующие микроорганизмы являются наиболее частыми причинами неэффективности лечения.

В некоторых случаях длительного лечения стероидами выделен *Aspergillus spp.* Также следует учитывать вероятность *S. pneumoniae*, резистентного к высоким дозам антибиотиков; 2) У больного возможно присоединение внутрибольничной респираторной инфекции. Чаще всего это больные, находящиеся на ИВЛ [196].

#### Рекомендации

После тщательной повторной оценки неинфекционных причин неэффективности лечения (например, неадекватный режим лечения, ТЭЛА, сердечная недостаточность и др.) рекомендуется тщательный повторный микробиологический анализ, как описано в разделе по микробиологической диагностике (С3).

Рекомендации по лечению в случаях неэффективности первоначальной терапии включают смену антибиотика на препарат с высокой активностью против *P. aeruginosa*, антибиотикорезистентного *S. pneumoniae* и неферментирующих микроорганизмов, а также приведение режима антибактериальной терапии в соответствие с результатами микробиологического анализа (С3).

## Обострение воспалительного процесса при бронхоэктазах

*Как следует вести больного с обострением воспалительного процесса при бронхоэктазах?*

Бронхоэктазы представляют собой структурные изменения бронхиальной стенки, которые характеризуются дилатацией дыхательных путей и утолщением стенок бронхов. В результате развиваются хроническое воспаление и бактериальная колонизация. Этиология бронхоэктазов в 50 % случаев неизвестна [225]. Основными причинами бронхоэктазов являются туберкулез, пневмония, дефицит иммуноглобулинов, бронхолегочный аспергиллез и муковисцидоз. Муковисцидоз в данных рекомендациях не рассматривается.

Колонизация потенциально патогенными микроорганизмами выявляется в 60–80 % больных с нестабильным клиническим состоянием. Наиболее часто выделяются *H. influenzae* и *Pseudomonas spp.* [206, 208]. Вероятно, эти же микроорганизмы вызывают периодические обострения. Другие грам-отрицательные бактерии, такие как *S. pneumoniae* и *Staph. aureus*, также могут присутствовать в дыхательных путях у этих больных. Также было показано при КТ, что больные с бронхоэктазами и наличием *Pseudomonas spp.* имеют более выраженное поражение легких [226], нарушение легочной функции [227, 228] и более активный воспалительный процесс [229]. Реже дыхательные пути колонизированы микроорганизмами, требующими специфического лечения, такими как *Nocardia asteroides*, *Aspergillus spp.*, *Alcaligenes xylosoxidans* и *Mycobacterium spp.* [208]. Недавно проведенное исследование выявило взаимосвязь между *Staph. aureus* в дыхательных путях и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом [230]. Потенциально непатогенные микроорганизмы, такие как *H. parainfluenzae*, также часто высеваются в мокроте. Хотя их роль в возникновении заболеваний спорна, в одном из последних исследований сообщалось о специфическом системном иммунном ответе на *H. parainfluenzae* [231].

Быстрое прогрессирование болезни при колонизации *P. aeruginosa* в дыхательных путях, более высокая вероятность инфицирования особыми возбудителями, требующими специфического лечения, такими как *Aspergillus spp.* или *N. asteroides*, а также более интенсивные местные и системные воспалительные реакции подтверждают необходимость периодической оценки бронхиальной флоры у больных бронхоэктазами. Для этого посева мокроты так же эффективны, как и исследование материала, полученного при бронхоскопии [208].

Обострения (см. Приложение 1, раздел "Определения") клинически проявляются увеличением объема мокроты, которая становится более гнойной и вязкой. Это усиление гнойного характера мокроты может сопровождаться другими симптомами: появлением или усилением одышки, кашлем и лихорадкой.

Имеется мало информации о микробиологии обострения инфекционного процесса при бронхоэктазах, не связанных с муковисцидозом. Считается, что большинство таких обострений вызваны бактериальной флорой, постоянно присутствующей в дыхательных путях и, следовательно, терапия должна быть направлена на этот процесс. Многие больные с бронхоэктазами регулярно принимают антибиотики, что является ФР развития антибиотикорезистентности. Для больных с обострением процесса при бронхоэктазах существует несколько дополнительных рекомендаций: 1) спектр бактерий и паттерны резистентности весьма разнообразны и в ряде случаев предшествующая колонизация неизвестна. Поэтому в большинстве случаев рекомендуется делать посевы мокроты. 2) Желательно использовать антибиотики, хорошо проникающие в дыхательные пути и способные снизить бактериальную нагрузку настолько, насколько это возможно. Кроме того, у больных с бронхоэктазами, как правило, в месте колонизации микроорганизмов продуцируется густая мокрота, которая является барьером для проникновения антибиотиков.

Исходя из этого, следует применять соответствующую политику первой линии в отношении антибиотиков, эмпирически активных против *H. influenzae*, пока не сделано микробиологическое исследование мокроты. Для амбулаторного перорального лечения рекомендуются амоксициллин-клавуланат и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). Левофлоксацин эффективен при ведении больных с бронхоэктазами в стационаре [232].

При риске инфицирования *P. aeruginosa* ципрофлоксацин является лучшим пероральным антибиотиком с антипсевдомонадной активностью, и рекомендуются комбинации антибиотиков (см. табл. 21). Однако и для обострений воспалительного процесса при бронхоэктазах, вызванного *P. aeruginosa*, не подтверждены преимущества сочетаний двух антибиотиков. Левофлоксацин также можно применять в соответствии с его фармакокинетическими и фарма-

динамическими характеристиками. Цефтриаксон, хотя и не активен в отношении *P. aeruginosa*, может назначаться в случаях, когда требуется парентеральное лечение амбулаторных больных, но обычно парентеральные антибиотики назначают больным с острой дыхательной недостаточностью, нуждающимся в госпитализации.

ФР инфицирования *P. aeruginosa* у больных с бронхоэктазами не изучались широко, но, учитывая вышеописанные наблюдения, целесообразно использовать те же 4 признака, что и при для ХОБЛ (см. "Каковы ФР инфицирования *P. aeruginosa*?"). Однако у больных с бронхоэктазами не проводилось проспективных исследований исходов заболевания в этих случаях.

При доступности микробиологических исследований эмпирически назначенная антибактериальная терапия должна проводиться в соответствии с результатами этих исследований. Длительность лечения должна составлять 7–10 дней за исключением случаев инфицирования *P. aeruginosa*, когда требуется более длительное лечение (10–14 дней), хотя точные данные по этому вопросу отсутствуют.

Поскольку больные с бронхоэктазами часто нуждаются в повторных курсах антибактериальной терапии, рекомендуется ротация антибиотиков во избежание развития резистентности.

#### Рекомендации

Рекомендуется периодическое исследование колонизирующей флоры (В3). У большинства больных с обострением воспалительного процесса при бронхоэктазах состояние улучшается при лечении антибиотиками (В3). В большинстве случаев и особенно при необходимости госпитализации рекомендуется получение мокроты для посева до начала антибактериальной терапии (В3). При эмпирическом назначении антибиотиков следует определить потенциальный риск инфицирования *P. aeruginosa* (В3; см. раздел "Каковы ФР инфицирования *P. aeruginosa*?"). Рекомендуемые антибиотики приведены в табл. 21. Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть затем проведена в соответствии с результатами посева мокроты (А3).

**Таблица 21**  
**Какие антибиотики рекомендованы при обострении бронхоэктазов?**

	Пероральное лечение	Парентеральное лечение
Нет ФР инфицирования <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Амоксициллин-клавуланат	Амоксициллин-клавуланат
	Моксифлоксацин	Цефтриаксон
	Певофлоксацин	Цефотаксим
		Моксифлоксацин
		Мевофлоксацин
ФР инфицирования <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>#</sup>	Ципрофлоксацин	Ципрофлоксацин / левофлоксацин + β-лактамы антибиотик с антипсевдомонадной активностью* или аминогликозиды

Примечание: <sup>#</sup> – используются те же критерии, что и для обострения ХОБЛ, \* – цефтазидим, цефепим, карбапенем, пиперациллин-тазобактам.

## Профилактика

### Профилактика другими методами, помимо вакцинации

*Предотвращает ли ИНДП пероральная иммунизация бактериальными экстрактами?*

Важным возбудителем при инфекционных обострениях ХБ является *H. influenzae* [194]. Систематический обзор выявил 6 плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, оценивавших эффективность пероральной вакцины против *H. influenzae* для снижения частоты обострений у 440 больных ХБ [233]. В целом получено значительное уменьшение частоты обострений через 3 и 6 мес. лечения по сравнению с

контролем (3 мес.: соотношение Пуассона (*Poisson rate ratio* – *PRR*) 0,666; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,500–0,887,  $p = 0,001$ ; 6 мес.: *PRR* 0,831; 95 % ДИ 0,669–1,031,  $p = 0,093$ ). Этот эффект исчез через 9 мес. Кроме того, снизилась тяжесть обострений через 3 и 6 мес. (–58 %, соотношение шансов Пето 0,42, 95 % ДИ 0,16–1,13 и –65 %, соотношение шансов Пето 0,35; 95 % ДИ 0,16–0,75, соответственно). Хотя авторы обзора сделали вывод, что проведенная в осенний период пероральная вакцинация против *H. influenzae* снижает частоту и тяжесть обострений в зимние месяцы, они заметили, что необходимы более масштабные клинические исследования для оценки длительного эффекта этого вида лечения.

Другой подход заключается в использовании пероральной вакцины ОМ-85 ВV, представляющей собой смесь бактериальных экстрактов. В плацебо-контролируемом исследовании с участием 350 жильцов интернатов по уходу в возрасте старше 65 лет показано значительное снижение частоты острых бронхитов у больных, получавших смесь бактериальных экстрактов (снижение числа ИНДП на 28 % (статистически незначимое), числа эпизодов острого бронхита на 40 % ( $p < 0,01$ ), уменьшение частоты назначения антибиотиков на 28 % (статистически незначимое) [234]. Но в этом исследовании также получено увеличение частоты пневмонии и бронхопневмонии на 39 % в группе вакцинированных по сравнению с невакцинированными, что свидетельствует о том, что такой подход не обеспечивает защиты от тяжелой легочной инфекции.

В другом исследовании (190 больных, получавших ОМ-85 ВV, и 191 больной в группе плацебо) не выявлено различий в частоте обострений, но общее число дней госпитализации существенно снизилось (287 дней в группе ОМ-85 ВV против 642 дня в группе плацебо,  $p = 0,037$ ) [235].

До настоящего времени не проведено ни одного исследования экономической эффективности этих препаратов.

#### Рекомендации

Использование пероральной вакцины против *H. influenzae* (В1) или бактериальных экстрактов (ОМ-85 ВV; В2) у больных ХБ или ХОБЛ не рекомендуется.

#### Какова роль профилактической антибактериальной терапии при ХБ и ХОБЛ?

Профилактическое назначение антибиотиков у больных ХБ или ХОБЛ изучалось интенсивно. Исследования, выполненные в период 1960–1970 гг., показали, что профилактическая антибактериальная терапия не эффективна в предотвращении инфекционных обострений [236–238].

#### Рекомендации

На основании опубликованных результатов профилактическое назначение антибиотиков у больных ХБ или ХОБЛ не рекомендуется (А1).

По мнению экспертов, возможно длительное применение антибиотиков у отдельных больных с бронхоэктазами, имеющих частые инфекционные обострения, но для разработки рекомендаций, основанных на доказательствах, проведено недостаточно контролируемых исследований (С4).

Использование небулизированных антибиотиков для профилактики ИНДП у больных с бронхоэктазами также не изучалось систематически, и достаточных доказательств для такого их использования не получено, следовательно, этот подход не рекомендуется (С4).

#### Предотвращает ли ИНДП антибактериальная терапия инфекций верхних отделов дыхательных путей?

Бактериальные ИВДП могут предшествовать ИНДП. Только в одном исследовании, выполненном с детьми, изучалось, может ли рано начатая антибактериальная терапия инфекционных ИВДП снизить частоту пневмонии; получен отрицательный результат [239]. Лечение обычной ОРВИ антибиотиками или противовирусными препаратами не предотвращает ИНДП [240, 241]. Эффективность предотвращения ИНДП при лечении хронического синусита не доказана.

#### Рекомендации

Лечение ИВДП антибиотиками не предотвращает ИНДП (А1).

#### Предотвращает ли ИНДП терапия ингаляционными стероидами и $\beta_2$ -агонистами длительного действия?

Ингаляционные стероиды могут снизить частоту обострений ХОБЛ у больных с тяжелой бронхиальной обструкцией. Однако ни в одном исследовании не продемонстрировано предотвращение ИНДП с помощью ингаляционных стероидов. Более того, уменьшение частоты обострений ХОБЛ ограничено только больными тяжелой ХОБЛ. Для более подробной информации по этому вопросу см. другие руководства [242, 243].

Относительно  $\beta_2$ -агонистов длительного действия не получено доказательств их эффективности для профилактики ИНДП.

#### Рекомендации

Регулярное использование ингаляционных стероидов (В1) и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (С4) как превентивная мера в отношении ИНДП не рекомендуется. Это не означает, что данные препараты не могут предотвратить обострение ХОБЛ, но эта проблема не рассматривается в данном документе.

#### Предотвращает ли ИНДП регулярная физиотерапия?

Хотя представляется приемлемым назначение физиотерапии как части клинического лечения больных с гиперсекрецией и хроническим заболеванием дыхательных путей, в том числе и с бронхоэктазами, нет данных, подтверждающих эффектив-



ность физиотерапии как профилактической меры против ИНДП [244].

#### Рекомендации

Физиотерапия как превентивный подход в отношении ИНДП не рекомендуется (С4).

#### Предотвращают ли противовирусные препараты инфицирование вирусом гриппа?

В настоящее время доступны 2 класса противовирусных препаратов для профилактики инфекции вируса гриппа. Амантадин и римантадин являются М2-ингибиторами, эффективными только против вируса гриппа А. Новые препараты занамивир и озельтамивир — ингибиторы нейраминидазы — эффективны как против вируса гриппа А, так и В.

Недавно опубликованный систематический обзор охватывал 18 исследований (14 с амантадином и 4 с римантадином) с участием более 10 тыс. человек [33]. Амантадин показал высокую профилактическую эффективность (63 %, 95 % ДИ 42–76 %) при подтвержденных контактах с больными гриппом А. Хотя эффективность римантадина была сравнимой, статистической достоверности не получено из-за меньшего числа участников в этой группе. Однако все доступные результаты показывают значительно меньшую частоту побочных эффектов при использовании римантадина по сравнению с амантадином.

Ингибиторы нейраминидазы занамивир (имеется только в ингаляционной форме) и озельтамивир (имеется только в форме для перорального приема) изучены в меньшей степени [245–248]. Тем не менее, благодаря более сложному дизайну современных исследований показана выраженная превентивная эффективность (74 %, 95 % ДИ 0,50–0,87) обоих препаратов (систематический обзор 8 исследований: 5 — с использованием занамивира, 3 — озельтамивира, 1 180 участников) [249].

Таким образом, получены стабильные доказательства, что амантадин, римантадин и ингибиторы нейраминидазы обладают профилактической эффективностью против инфекции вируса гриппа. Однако самым важным профилактическим методом по-прежнему остается противогриппозная вакцинация. Исследования экономической эффективности не проводились.

#### Рекомендации

Профилактика гриппа с помощью противовирусных препаратов рекомендуются только в особых ситуациях, например, при вспышках инфекции в закрытых коллективах (А1).

#### Возможно ли использование пероральных муколитиков для профилактики ИНДП?

Муколитические препараты, такие как ацетилцистеин, карбоцистеин и амброксол, широко используются у больных ХБ. Недавно выполненный систематический обзор проанализировал 23 исследования,

направленные на снижение числа обострений хронического обструктивного бронхита с помощью муколитических препаратов [250]. Авторы получили взвешенную среднюю разницу (ВСР) в снижении числа обострений  $-0,066$  в мес. (95 % ДИ  $-0,077$  —  $-0,054$ ,  $p < 0,001$ ) или  $-0,84$  обострения в год. При 2,7 обострений в год в контрольной группе больных это дает снижение на 29 %. Число дней нетрудоспособности также снизилось (ВСР  $-0,56$ ; 95 % ДИ  $-0,77$  —  $-0,35$ ,  $p < 0,001$ ). Число больных, не имевших ни одного обострения, было выше в группе, получавшей муколитики (отношение шансов (OR) 2,22; 95 % ДИ 1,93–2,54,  $p < 0,001$ ). Авторы пришли к выводу, что у больных ХБ или ХОБЛ лечение муколитиками было связано с небольшим уменьшением частоты обострений и несколько более значимым уменьшением числа дней нетрудоспособности. Однако исследования не выявили превентивного эффекта в отношении ИНДП. Это относится также и к систематическому обзору, посвященному N-ацетилцистеину [251].

#### Рекомендации

Регулярное использование пероральных муколитиков у больных ХБ или ХОБЛ с целью профилактики ИНДП не рекомендуется (В1).

Это же утверждение большей частью справедливо и для больных бронхоэктазами; систематический обзор по этой теме включил 3 исследования, но авторы не смогли провести метаанализ этих данных [252]. По сравнению с плацебо высокие дозы бромгексина с антибиотиками облегчают откашливание мокроты (ВСР  $-0,53$ ; 95 % ДИ  $-0,81$  —  $-0,25$ ) и к 16-му дню уменьшают продукцию мокроты (ВСР  $-21,5$  %; 95 % ДИ  $-38,9$  —  $-4,1$ ).

Рекомбинантная человеческая ДНК-аза также не дает превентивного эффекта против ИНДП у больных бронхоэктазами по сравнению с плацебо. Гриппоподобные симптомы чаще встречались в группе, получавшей ДНК-азу [252].

#### Рекомендации

Регулярное использование пероральных муколитиков у больных с бронхоэктазами в качестве профилактики ИНДП не рекомендуется (В1).

#### Существуют ли доказательства, что гомеопатические препараты предотвращают ИНДП?

Вопрос об эффективности различных гомеопатических препаратов в профилактике и лечении обычной ОРВИ и ее осложнений изучался во многих исследованиях. Эти препараты включали эхинацею, цинк (назальные спреи, таблетки) и производные осциллококцинума [253–257]. Ни в одном обзоре не доказан значительный превентивный результат.

В настоящее время отсутствуют данные, что гомеопатические препараты оказывают профилактическое действие на ИНДП.

### Рекомендации

Использование гомеопатических препаратов не рекомендуется для профилактики ИНДП (С4).

## Профилактика путем вакцинации

### Вакцина против гриппа

#### История вакцины

Большинство существующих сегодня противогриппозных вакцин основано на инактивированных вирусах. Существует 3 типа вакцин: содержащие целые вирионы, либо субъединицы вирионов, либо частицы вирионов. Вакцины, содержащие целые вирионы, состоят из целых инактивированных или "убитых" вирусов; вакцины из субъединиц вирионов содержат только поверхностные антигены Н и N, вакцины из частиц вирионов состоят из вирусных структур, содержащих как внутренние, так и поверхностные антигены. Кроме того, существует множество живых ослабленных вакцин, в основном в неевропейских странах, которые назначаются эндонозально.

#### Каков иммунный ответ на вакцины?

В иммунологических исследованиях противогриппозных вакцин часто используют гемагглютинирующий (HI) титр  $\geq 40$  как пограничный уровень, так как этот титр является хорошим маркером протективной эффективности вакцины в отношении гриппа с клиническими проявлениями [258]. Однако прогностическое значение этого маркера спорное. В РКИ, проведенном в интернатах по уходу, при сравнении инактивированной трехвалентной и конъюгированной дифтерийным токсином противогриппозных вакцин 50 % участников, перенесших лабораторно подтвержденный грипп, спустя месяц после иммунизации имели HI-титр  $> 1 : 40$ , а 30 % – титр  $> 1 : 640$  [259]. Эти результаты подтверждают, что инактивированная противогриппозная вакцина способствует выработке "защитного" титра против вирусов гриппа А и В у 70–100 % взрослых [258]. У пожилых иммунный ответ не настолько хороший. HI-титр  $> 1 : 40$  был достигнут только в 30–70 % случаев [260–263]. Показано, что в этой возрастной группе при введении двойной дозы вакцины геометрическая средняя концентрации IgG-антител увеличивается примерно на 15 % [264]. Живые ослабленные вакцины не дают таких высоких HI-титров, как инактивированные, но стимулируют значительно более высокие титры местных IgA в слизистой оболочке носа [258].

#### Безопасны ли вакцины?

Инактивированные и живые ослабленные вакцины обычно весьма безопасны, с частотой системных реакций примерно у 6 % вакцинированных [258]. Системные проявления или нетрудоспособность возникают с одинаковой частотой как при введении

плацебо, так и при вакцинации инактивированной вакциной против гриппа. Умеренно выраженные местные реакции, такие как боль в месте инъекции, реже встречаются в группах плацебо, чем после введения вакцин (5–10 % против 15–20 %, соответственно) [265–267]. Инактивированные вакцины также безопасны для больных астмой, в том числе и тяжелой [268]. Инактивированные вакцины из частиц вириона вызывают меньше местных реакций, чем вакцины из целого вириона [269]. В крупном популяционном исследовании с использованием вакцин с частицами вириона местные реакции развились только у 6 % из 4 581 вакцинированных пожилых людей, и наблюдалось всего 10 случаев (0,2 %) лихорадки [270]. После интраназального введения живой ослабленной вакцины местная реакция в виде ринита также возникала чаще, чем в группе плацебо (40 % против 25 %, соответственно) [271].

#### Какова эффективность вакцин?

В Кохрайновском анализе, включившем 20 исследований с участием 26 369 вакцинированных лиц, превентивная эффективность в отношении серологически верифицированного гриппа у взрослых в возрасте от 14 до 60 лет составила 48 % (95 % ДИ 24–64) для живых ослабленных аэрозольных вакцин и 68 % (95 % ДИ 49–79) для инактивированных вакцин [272]. Для клинически значимого гриппа эффективность была ниже: 13 и 24 %, соответственно, и хотя вакцины значительно уменьшали время нетрудоспособности, это составило только 0,4 дня (95 % ДИ 0,1–0,8). Более поздний метаанализ, включивший данные 11 исследований с участием 4 088 вакцинированных человек в возрасте от 1 до 65 лет, показал, что живая ослабленная вакцина и инактивированная вакцина имеют одинаковую эффективность в профилактике вирусологически подтвержденного гриппа – около 70–80 % [258].

У пожилых людей было проведено только одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование [273] с участием 1 838 человек в возрасте  $\geq 60$  лет без состояний, сопровождавшихся высоким риском. Вакцина с частицами вириона показала значительные протективные качества против серологически подтвержденного гриппа (50 %), клинически значимого гриппа (47 %) и против их комбинации (58 %). Многие когортные и случай-контролируемые исследования изучали эффективность противогриппозной вакцины в предотвращении госпитализаций по связанным с гриппом (грипп и пневмония) и другим (сердечная недостаточность и хронические респираторные заболевания) причинам. В соответствии с метаанализом 20 когортных исследований, опубликованных между 1974 и 1992 гг., суммарная оценка эффективности вакцины была: 56 % в профилактике респираторных заболеваний, 53 % в профилактике пневмонии, 50 % в предотвращении всех госпитализаций и 68 % в предотвращении летального исхода [274]. Недавно проведенные крупные когортные

исследования у пожилых людей в обычной популяции подтвердили эти результаты и продемонстрировали эффективность 20–80 % для предотвращения госпитализаций по поводу гриппа и пневмоний, 40 % для профилактики застойной сердечной недостаточности и 40–70 % для предотвращения всех летальных исходов [275–280]. Также получены данные, показывающие, что абсолютный риск снижается в 2–5 раз больше в группах высокого риска, чем у здоровых пожилых людей [281]. Протективная эффективность такого же уровня против гриппа, пневмонии и летальности продемонстрирована у проживающих в интернатах по уходу [282–284]. Получены некоторые доказательства, что противогриппозная вакцинация медицинских работников может снизить летальность у пожилых людей, длительно находящихся в стационарах, хотя процент лиц, положительных по гриппу, среди них был такой же [285, 286].

#### *Эффективны ли вакцины в экономическом плане?*

У здоровых взрослых результаты исследований экономической эффективности вакцин различны. Одно исследование продемонстрировало стоимость в 68 USD на одного вакцинированного человека в год с низким совпадением между вакцинными и инфицирующими штаммами по сравнению со стоимостью в 11 USD в течение следующего года с хорошим совпадением штаммов [287]. Другие исследования показали экономическую целесообразность вакцинации [288, 289]. У пожилых людей вакцинация также была экономически выгодна [275, 290–292]. Вероятно, вакцинация экономически выгодна и по сравнению с противовирусным лечением ингибиторами нейраминидазы [293].

#### *Какова безопасность, иммуногенность и эффективность ревакцинации?*

Ежегодно повторяемые вакцинации не ведут к снижению иммунного ответа и защиты [294]. Хотя они изучались гораздо меньше, ежегодные или даже более частые ревакцинации не вызывают увеличения частоты побочных эффектов по сравнению с первой вакцинацией [294, 295].

#### *Рекомендации по противогриппозной вакцинации*

##### *Может ли противогриппозная вакцинация использоваться для профилактики ИНДП?*

Вакцина против гриппа должна вводиться ежегодно лицам с повышенным риском осложнений гриппа (A1). Вакцинация рекомендуется иммунокомпетентным взрослым, принадлежащим к одной или несколькими категориям: 1) возраст  $\geq 65$  лет, 2) пребывание в интернатах по уходу, 3) хронические сердечно-сосудистые заболевания, 4) хронические легочные заболевания, 5) сахарный диабет, 6) хроническая почечная патология, 7) гемоглобинопатии, 8) беременные женщины, у которых II и III триместр беременности попадает в сезон заболеваемости

гриппом [296]. Повторные вакцинации безопасны и не снижают иммунного ответа (B1). Для взрослых инактивированная вакцина предпочтительнее, чем живая ослабленная (A1). Медицинским работникам, особенно работающим с пожилыми или группами высокого риска, рекомендуются ежегодные вакцинации (B2). При отсутствии четких данных об экономической эффективности вакцинации здоровых взрослых тотальная вакцинация этой категории лиц не рекомендуется.

#### *Пневмококковая вакцина История вакцины*

В настоящее время доступны две пневмококковые вакцины: 23-валентная (содержащая 23 серотипа) капсулированная полисахаридная вакцина, представляющая примерно 90 % всех серотипов, вызывающих инвазивные пневмококковые заболевания, и 7-валентная белково-полисахаридная конъюгированная вакцина. Полисахаридная вакцина используется более 15 лет. Конъюгированная вакцина недавно была разрешена в ряде стран и специально разработана для применения в педиатрии.

#### *Каковы ФР для пневмококковых заболеваний?*

Проведено очень мало исследований по ФР пневмококковых заболеваний у иммунокомпетентных взрослых. В случай-контролируемом исследовании в популяции предположительно высокого риска (в основном пожилые мужчины) независимыми ФР развития бактериологически подтвержденной пневмококковой инфекции были деменция, синкопальные состояния, курение, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, помещение в интернат по уходу либо в стационар и ХОБЛ [297]. Риск увеличивался с возрастом и частотой госпитализаций. У здоровых иммунокомпетентных взрослых в возрасте от 18 до 64 лет весомым ФР в развитии инвазивного пневмококкового заболевания было курение, как активное, так и пассивное [298]. Описаны и другие факторы, увеличивающие риск пневмококкового заболевания, такие как возраст  $\geq 65$  лет, хроническая патология печени, сахарный диабет, функциональная или анатомическая аспления и хроническое вытекание спинномозговой жидкости [299].

#### *Каков иммунный ответ на вакцины?*

У пожилых людей после вакцинации пневмококковой полисахаридной вакциной обычно активно нарастают антитела (IgG), что сопоставимо с иммунным ответом у молодых [300–305]. Однако около 20 % пожилых людей слабо отвечают на вакцинацию, как в качественном, так и в количественном отношении. Примерно через 1 мес. после вакцинации после достижения пика наблюдается постепенное снижение уровня антител до "довакцинального" уровня. Продолжительность периода нарастания антител варьирует от 3–4 лет до  $> 5$ –10 лет в различных

исследованиях [306, 307]. "Протективный" уровень IgG-антител или других маркеров защиты против пневмококковых заболеваний пока неизвестен. Однако высокий уровень антител и способность реагировать увеличением его в 4 раза или более ассоциируется с протективной эффективностью против пневмококка [308].

У пожилых людей однократная инъекция белково-полисахаридной конъюгированной вакцины не вызывает более активного увеличения уровня антител, чем полисахаридная вакцина, и введение белково-полисахаридной конъюгированной вакцины после полисахаридной не стимулирует усиление эффекта [309–312].

#### Безопасны ли вакцины?

Первая вакцинация полисахаридной вакциной безопасна и, хотя местные реакции встречаются несколько чаще, чем после противогриппозной вакцинации, серьезные реакции наблюдаются крайне редко [270, 313]. Хотя легкая боль и / или покраснение в горле могут сопровождать до 50 % случаев, эти явления в большинстве очень слабо выражены и кратковременны [313]. Сильная боль в горле и увеличение миндалин (> 10 см) или покраснение появляются только в 2–3 % и разрешаются в течение нескольких дней.

#### Какова эффективность вакцин?

Эффективность пневмококковой полисахаридной вакцины обсуждается в 5 метаанализах и систематических обзорах [314–318]. Качество, как и результаты, этих метаанализов и обзоров различны по времени их выполнения и методологии. Таким образом, уровни доказательности варьируют от А1 до С1. Пять исследований имели малую мощность для оценки эффективности вакцины в профилактике инвазивных пневмококковых заболеваний у пожилых людей, потому что ни одно из этих рандомизированных проспективных исследований не оценивало именно этот конечный показатель, в результате чего всего < 20 пожилых людей с пневмококковыми заболеваниями были включены в систематические обзоры.

Вышеупомянутые метаанализы и систематические обзоры ясно показали, что полисахаридная вакцина предотвращает развитие бактериемической пневмококковой пневмонии (70–80%-ная эффективность) у молодых здоровых взрослых, а также вероятную пневмококковую пневмонию и смерть от пневмонии в целом. Эти данные в основном базируются на исследованиях, выполненных у шахтеров на золотых копях Южной Африки в 1970 г. [319, 320].

Метаанализы и систематические обзоры не подтвердили эффективности пневмококковой вакцинации у пожилых. Однако в одном метаанализе получено снижение риска подтвержденной пневмококковой пневмонии у вакцинированных лиц старше 55 лет на 42 % (OR 0,58; 95 % ДИ 0,18–1,0) [317]. Этот результат основан только на 11 случаях пневмо-

кокковых заболеваний (трое вакцинированных против 8 невакцинированных пожилых людей). Из них 6 человек участвовали в единственном крупном исследовании, в котором систематически проводили посева крови [321]. Если бы этот метаанализ включил крупное квази-рандомизированное исследование *Honkanen et al.* [322] с двумя случаями в вакцинированной группе против 5 в контрольной группе, была бы получена значительная протективная эффективность примерно в 60 %. Эффективность вакцины против инвазивных пневмококковых заболеваний у иммунокомпетентных пожилых в нескольких случай-контролируемых и когортных исследованиях была на том же уровне (60–80 %) [323–327].

В рандомизированных исследованиях и систематических обзорах не получены подтверждения, что полисахаридная вакцина предотвращает все пневмонии. Недавно выполненное ретроспективное когортное исследование у пожилых людей с ХОБЛ показало, что пневмококковая вакцинация была связана с 43%-ным снижением числа госпитализаций по поводу пневмоний по сравнению с невакцинированными людьми [328].

#### Эффективны ли вакцины в экономическом плане?

Недавнее исследование экономической эффективности профилактической пневмококковой вакцинации у молодых военнослужащих США выявило, что вакцинация экономически выгодна, если частота пневмококковых пневмоний составляет 2,2 на 1 тыс. в год и эффективность вакцины предположительно составляет 70 % [329].

Уровень эффективности определен в исследованиях, проведенных в Южной Африке у шахтеров на золотых копях. Однако анализ чувствительности показал, что вакцина по-прежнему будет экономически выгодной, даже если ее эффективность снизится до 50 %.

У пожилых людей недавний анализ экономической эффективности полисахаридной вакцины был сфокусирован на профилактике инвазивных пневмококковых заболеваний, поскольку не получено подтверждений, что эта вакцина эффективна в профилактике пневмонии. В США была определена экономическая выгода вакцины в предотвращении инвазивных пневмококковых заболеваний у людей старше 65 лет [330]. Это исследование было основано на данных эффективности *Shapiro et al.* [325]. Анализ экономической эффективности в США и Европе трудно сравнивать из-за значительных различий в организации и затратах на здравоохранение. В двух европейских исследованиях вакцина не была экономически выгодной, но была умеренно экономически эффективной. Первое, также использовавшее данные *Shapiro et al.* [325], основано на эпидемиологическом материале из пяти европейских стран: Бельгии, Франции, Шотландии (Великобритании), Испании и Швеции. Оно продемонстрировало, что соотношение стоимости и эффективности варьирует

от 11 000 до 22 000 евро на год жизни в профилактике госпитализаций по поводу инвазивных пневмококковых заболеваний [331]. Второе, основанное на эпидемиологических данных и данных по эффективности в нескольких голландских исследованиях, получило примерно такую же экономическую эффективность со стоимостью в чистом виде 10 100 евро на год жизни [332].

#### *Какова безопасность, иммуногенность и эффективность ревакцинации?*

Ревакцинация иммунокомпетентных взрослых пневмококковой полисахаридной вакциной широко не исследовалась. Ничего неизвестно об эффективности ревакцинаций, но несколько исследований оценивали иммунный ответ и безопасность. Местные реакции, в основном легкие, встречаются чаще после ревакцинаций, чем после 1-й вакцинации, но лихорадка и тяжелые побочные эффекты наблюдаются редко. Частота выраженных местных реакций варьирует между 10 и 15 %, риск их возникновения выше в более молодом возрасте и у лиц с высоким уровнем антител до вакцинации [313, 333].

Большинство исследований, изучавших ответ на ревакцинацию, использовали другие, менее специфичные методики радиоиммунного анализа. Эти исследования выявили, что ответ на ревакцинацию может быть не таким выраженным, как на первичную вакцинацию. Однако в одном из последних крупных исследований уровень антител после ревакцинации был ниже, чем после первичной вакцинации, только для 1 из 3 оцениваемых серотипов [313].

#### *Рекомендации по пневмококковой вакцинации*

##### *Может ли пневмококковая вакцинация использоваться для профилактики ИНДП?*

Доказательства эффективности вакцинации 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной не настолько сильны, как для противогриппозной вакцинации, но рекомендуется вводить вакцину всем взрослым с высоким риском пневмококковых заболеваний (В4).

ФР пневмококковых заболеваний являются: 1) возраст старше 65 лет, 2) пребывание в интернатах по уходу, 3) деменция, 4) синкопальные состояния, 5) застойная сердечная недостаточность, 6) цереброваскулярные заболевания, 7) ХОБЛ, 8) пневмонии в анамнезе, 9) хроническая патология печени, 10) сахарный диабет, 11) функциональная или анатомическая аспления, 12) хроническое вытекание спинномозговой жидкости (В3). Хотя курение является важным ФР у здоровых молодых людей, в этой группе предпочтительны мероприятия, направленные на уменьшение курения, как активного, так и пассивного.

Ревакцинация может проводиться у пожилых через 5–10 лет после первичной вакцинации (В3).

#### *Применение вакцины*

##### *Какова наилучшая тактика проведения вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции?*

Как официальные рекомендации, так и охват вакцинацией населения для противогриппозной и пневмококковой вакцин значительно варьируют между странами. Вероятно, один из важных факторов правильного использования вакцин состоит в наличии семейных врачей общей практики, которые рекомендуют вакцинацию [334, 335]. Однако страх побочных эффектов существенно снижает частоту вакцинирования.

Как для противогриппозной, так и для пневмококковой вакцин существует весомое подтверждение того, что активные действия могут улучшить охват вакцинацией пожилых людей и других групп высокого риска [336, 337]. Такие активные мероприятия включают меры по повышению потребностей в вакцинации, улучшению ее доступности, а также улучшение обеспечения препаратом. Остается неясным, какой тип деятельности наиболее экономически эффективен. В метаанализе 16 исследований по экономической эффективности деятельности, направленной на повышение иммунизации против гриппа, вакцинация возрастала примерно вдвое в группе, где проводилась активная деятельность независимо от ее вида (работа с пациентами, работа по обеспечению препаратом или комбинированная деятельность), по сравнению с контролем [338]. Однако у пожилых людей и в группах высокого риска в амбулаторных условиях визиты на дом, персональные напоминания и / или бесплатная вакцинация, — возможно, наиболее эффективные способы для улучшения охвата вакцинацией [339–343]. Мероприятия по повышению охвата, например, печатные напоминания, листовки, также эффективны и у госпитализированных больных как в отделениях срочной помощи, так и в условиях длительного пребывания [345].

Улучшение охвата противогриппозной вакцинацией медицинских работников представляется трудной задачей. Во время проведения вакцинации среди медицинских работников первичного звена и штата интернатов по уходу всем предлагалась бесплатная вакцинация. Кроме того, одна группа в рандомизированном порядке получала образовательную информацию [346]. Однако различий между этими группами не было получено, и охват вакцинацией был чрезвычайно низким: 6–10 % среди штата интернатов по уходу и около 20 % среди штата медицинских учреждений первичной помощи.

##### *Рекомендации по внедрению в практику*

Активная деятельность по вакцинации одной либо двумя вакцинами эффективна и необходима для достижения адекватного охвата вакцинацией соответствующих популяций (В1).

## Литература

- ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1998; 11: 986–991.
- Davie A.P., Francis C.M., Caruana L., Sutherland G.R., McMurray J.J. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *Q. J. Med.* 1997; 90: 335–339.
- Cost B., Grobbee D.E., Mostert A., Hoes A.W. Detection of heart failure in elderly in general practice. Erasmus University, Amsterdam, Netherlands, 2000.
- Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 98–107.
- Thiadens H.A., de Bock G.H., Dekker F.W. et al. Identifying asthma and chronic obstructive pulmonary disease in patients with persistent cough presenting to general practitioners: descriptive study. *BMJ* 1998; 316: 1286–1290.
- Hallett J.S., Jacobs R.L. Recurrent acute bronchitis: the association with undiagnosed bronchial asthma. *Ann Allergy* 1985; 55: 568–570.
- Williamson H.A. Jr., Schultz P. An association between acute bronchitis and asthma. *J. Fam. Pract.* 1987; 24: 35–38.
- Smyrniotis N.A., Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. From a prospective study of chronic cough: diagnostic and therapeutic aspects in older adults. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1222–1228.
- Palombini B.C., Villanova C.A., Araujo E. et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999; 116: 279–284.
- McGarvey L.P., Heaney L.G., Lawson J.T. et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998; 53: 738–743.
- Woodhead M.A., Macfarlane J.T., McCracken J.S., Rose D.H., Finch R.G. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet* 1987; 1: 671–674.
- Metlay J.P., Kapoor W.N., Fine M.J. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997; 278: 1440–1445.
- Melbye H., Straume B., Aasebo U., Brox J. The diagnosis of adult pneumonia in general practice. The diagnostic value of history, physical examination and some blood tests. *Scand J. Prim. Health. Care* 1988; 6: 111–117.
- Melbye H., Straume B., Brox J. Laboratory tests for pneumonia in general practice: the diagnostic values depend on the duration of illness. *Scand J. Prim. Health. Care* 1992; 10: 234–240.
- Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638–1645.
- Dev D., Wallace E., Sankaran R. et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 1998; 92: 664–667.
- Hedlund J., Hansson L.O. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28: 68–73.
- Jonsson J.S., Sigurdsson J.A., Kristinsson K.G., Guthnadottir M., Magnusson S. Acute bronchitis in adults. How close do we come to its aetiology in general practice? *Scand J. Prim. Health. Care* 1997; 15: 156–160.
- Reed W.W., Byrd G.S., Gates R.H. Jr., Howard R.S., Weaver M.J. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J. Med.* 1996; 165: 197–204.
- Pavesi L., Subburaj S., Porter-Shaw K. Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis. *Chest* 2001; 120: 1121–1128.
- Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 3: CD001831.
- Matthys H., Erhardt J., Ruhle K.H. [Objectivation of the effect of antitussive agents using tussometry in patients with chronic cough]. *Schweiz. Med. Wochenschr* 1985; 115: 307–311.
- Smucny J.J., Flynn C.A., Becker L.A., Glazier R.H. Are beta2-agonists effective treatment for acute bronchitis or acute cough in patients without underlying pulmonary disease? A systematic review. *J. Fam. Pract.* 2001; 50: 945–951.
- Smucny J., Fahey T., Becker L., Glazier R., McIsaac W. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 4: CD000245.
- Evans A.T., Husain S., Durairaj L., Sadowski L.S., Charles-Damte M., Wang Y. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1648–1654.
- Verheij T.J., Hermans J., Mulder J.D. Effects of doxycycline in patients with acute cough and purulent sputum: a double blind placebo controlled trial. *Br. J. Gen. Pract.* 1994; 44: 400–404.
- Saint S., Bent S., Vittinghoff E., Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957–960.
- Allegra L., Blasi F., de Bernardi B., Cosentini R., Tarsia P. Antibiotic treatment and baseline severity of disease in acute exacerbations of chronic bronchitis: a re-evaluation of previously published data of a placebo-controlled randomized study. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14: 149–155.
- Bach P.B., Brown C., Gelfand S.E., McCrory D.C. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a summary and appraisal of published evidence. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 600–620.
- Jorgensen A.F., Coolidge J., Pedersen P.A., Petersen K.P., Waldorff S., Widding E. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled multicentre study in general practice. *Scand. J. Prim. Health. Care* 1992; 10: 7–11.
- Sachs A.P., Koeter G.H., Groenier K.H. van der WD, Schiphuis J., Meyboom-de Jong B. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease in general practice. *Thorax* 1995; 50: 758–763.
- Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P., Hershfield E.S., Harding G.K., Nelson N.A. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 196–204.
- Jefferson T.O., Demicheli V., Deeks J.J., Rivetti D. Amantadine and rimantadine for preventing and treating

- influenza A in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 3: CD001169.
34. *Guay D.R.* Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes. A tolerability perspective. *Drugs Aging* 1994; 5: 8–19.
  35. *McNicholl I.R., McNicholl J.J.* Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. *Ann. Pharmacother* 2001; 35: 57–70.
  36. *Monto A.S., Webster A., Keene O.* Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis. *J. Antimicrob Chemother* 1999; 44: suppl. B 23–29.
  37. *Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al.* A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 243–250.
  38. *Neill A.M., Martin I.R., Weir R. et al.* Community-acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996; 51: 1010–1016.
  39. *Lim W.S., Lewis S., Macfarlane J.T.* Severity prediction rules in community-acquired pneumonia: a validation study. *Thorax* 2000; 55: 219–223.
  40. *Ewig S., Kleinfeld T., Bauer T., Seifert K., Schafer H., Goke N.* Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in an elderly population. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 370–375.
  41. *Roson B., Carratala J., Dorca J., Casanova A., Manresa F., Gudiol F.* Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 158–165.
  42. *Marrie T.J., Lau C.Y., Wheeler S.L., Wong C.J., Vandervoort M.K., Feagan B.G.* A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* 2000; 283: 749–755.
  43. *Lim W.S., Macfarlane J.T., Boswell T.C. et al.* Study of community-acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56: 296–301.
  44. Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982–1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome. The British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Service. *Q. J. Med.* 1987; 62: 195–220.
  45. *Farr B.M., Sloman A.J., Fisch M.J.* Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 428–436.
  46. *Karalus N.C., Cursons R.T., Leng R.A. et al.* Community-acquired pneumonia: aetiology and prognostic index evaluation. *Thorax* 1991; 46: 413–418.
  47. *Marras T.K., Gutierrez C., Chan C.K.* Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2000; 118: 1339–1343.
  48. *Ewig S., Ruiz M., Mensa J. et al.* Severe community-acquired pneumonia. Assessment of severity criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1102–1108.
  49. *Minogue M.F., Coley C.M., Fine M.J., Marrie T.J., Kapoor W.N., Singer D.E.* Patients hospitalized after initial outpatient treatment for community-acquired pneumonia. *Ann. Emerg. Med.* 1998; 31: 376–380.
  50. *Porath A., Schlaeffer F., Lieberman D.* Appropriateness of hospitalization of patients with community-acquired pneumonia. *Ann. Emerg. Med.* 1996; 27: 176–183.
  51. *Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al.* Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–1754.
  52. *Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S. et al.* Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnostic criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 717–723.
  53. *Atlas S.J., Benzer T.I., Borowsky L.H. et al.* Safely increasing the proportion of patients with community-acquired pneumonia treated as outpatients: an interventional trial. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1350–1356.
  54. *Dean N.C., Silver M.P., Bateman K.A., James B., Hadlock C.J., Hale D.* Decreased mortality after implementation of a treatment guideline for community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 2001; 110: 451–457.
  55. *Levin K.P., Hanusa B.H., Rotondi A. et al.* Arterial blood gas and pulse oximetry in initial management of patients with community-acquired pneumonia. *J. Gen Intern. Med.* 2001; 16: 590–598.
  56. *Smith R.P., Lipworth B.J., Cree I.A., Spiers E.M., Winter J.H.* C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest.* 1995; 108: 1288–1291.
  57. *Hedlund J., Hansson L.O.* Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection* 2000; 28: 68–73.
  58. *Theerthakarai R., El Halees W., Ismail M., Solis R.A., Khan M.A.* Nonvalue of the initial microbiological studies in the management of nonsevere community-acquired pneumonia. *Chest* 2001; 119: 181–184.
  59. *Sanyal S., Smith P.R., Saha A.C., Gupta S., Berkowitz L., Homel P.* Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 346–348.
  60. *Lieberman D., Schlaeffer F., Boldur I. et al.* Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. *Thorax* 1996; 51: 179–184.
  61. *Ruiz M., Ewig S., Marcos M.A. et al.* Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 397–405.
  62. *Waterer G.W., Somes G.W., Wunderink R.G.* Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 1837–1842.
  63. *Marrie T.J., Haldane E.V., Faulkner R.S., Durant H., Kwan C.* Community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Is it different in the elderly? *J. Am. Geriatr. Soc.* 1985; 33: 671–680.
  64. *Marston B.J., Plouffe J.F., File T.M. Jr. et al.* Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1709–1718.
  65. *Macfarlane J.T., Colville A., Guion A., Macfarlane R.M., Rose D.H.* Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511–514.

66. Bishara J., Leibovici L., Ashkenazi S., Samra Z., Pitlik S. Seven-year study of bacteraemic pneumonia in a single institution. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 19: 926–931.
67. Kalin M., Lindberg A.A. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: a comparison between microscopic examination of expectorate, antigen detection and cultural procedures. *Scand. J. Infect. Dis.* 1983; 15: 247–255.
68. Marrie T.J., Durant H., Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev. Infect. Dis.* 1989; 11: 586–599.
69. Gleckman R., DeVita J., Hibert D., Pelletier C., Martin R. Sputum gram stain assessment in community-acquired bacteremic pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 1988; 26: 846–849.
70. Skerrett S.J. Diagnostic testing for community-acquired pneumonia. *Clin. Chest. Med.* 1999; 20: 531–548.
71. Ruiz-Gonzalez A., Nogues A., Falguera M., Porcel J.M., Huelin E., Rubio-Caballero M. Rapid detection of pneumococcal antigen in lung aspirates: comparison with culture and PCR technique. *Respir. Med.* 1997; 91: 201–206.
72. Ruiz-Gonzalez A., Falguera M., Nogues A., Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 1999; 106: 385–390.
73. Garcia A., Roson B., Perez J.L. et al. Usefulness of PCR and antigen latex agglutination test with samples obtained by transthoracic needle aspiration for diagnosis of pneumococcal pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 709–714.
74. Scott J.A., Hall A.J. The value and complications of percutaneous transthoracic lung aspiration for the etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Chest* 1999; 116: 1716–1732.
75. Ishida T., Hashimoto T., Arita M. et al. Efficacy of transthoracic needle aspiration in community-acquired pneumonia. *Intern. Med.* 2001; 40: 873–877.
76. Clark B.D., Vezza P.R., Copeland C., Wilder A.M., Abati A. Diagnostic sensitivity of bronchoalveolar lavage versus lung fine needle aspirate. *Mod. Pathol.* 2002; 15: 1259–1265.
77. Wimberley N., Faling L.J., Bartlett J.G. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119: 337–343.
78. Wearden P.D., Chendrasekhar A., Timberlake G.A. Comparison of nonbronchoscopic techniques with bronchoscopic brushing in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *J. Trauma* 1996; 41: 703–707.
79. Bello S., Tajada A., Chacon E. et al. "Blind" protected specimen brushing versus bronchoscopic techniques in the etiological diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1494–1499.
80. Thorpe J.E., Baughman R.P., Frame P.T., Wesseler T.A., Staneck J.L. Bronchoalveolar lavage for diagnosing acute bacterial pneumonia. *J. Infect. Dis.* 1987; 155: 855–861.
81. Meduri G.U., Beals D.H., Maijub A.G., Baselski V. Protected bronchoalveolar lavage. A new bronchoscopic technique to retrieve uncontaminated distal airway secretions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 855–864.
82. Pereira Gomes J.C., Pedreira J.W. Jr., Araujo E.M. et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure: positivity of BAL culture under antibiotic therapy. *Chest* 2000; 118: 1739–1746.
83. Rasmussen T.R., Korsgaard J., Moller J.K., Sommer T., Kilian M. Quantitative culture of bronchoalveolar lavage fluid in community-acquired lower respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2001; 95: 885–890.
84. Cantral D.E., Tape T.G., Reed E.C., Spurzem J.R., Renard S.I., Thompson A.B. Quantitative culture of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of bacterial pneumonia. *Am. J. Med.* 1993; 95: 601–607.
85. Chastre J., Viau F., Brun P. et al. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130: 924–929.
86. Torres A., El Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117: suppl. 2 198S–202S.
87. Rodriguez R.M., Fancher M.L., Phelps M. et al. An emergency department-based randomized trial of nonbronchoscopic bronchoalveolar lavage for early pathogen identification in severe community-acquired pneumonia. *Ann. Emerg. Med.* 2001; 38: 357–363.
88. Nagendra S., Bourbeau P., Brecher S., Dunne M., LaRocco M., Doern G. Sampling variability in the microbiological evaluation of expectorated sputa and endotracheal aspirates. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 2344–2347.
89. Cooper G.M., Jones J.J., Arbique J.C., Flowerdew G.J., Forward K.R. Intra and inter technologist variability in the quality assessment of respiratory tract specimens. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis* 2000; 37: 231–235.
90. Reed W.W., Byrd G.S., Gates R.H. Jr., Howard R.S., Weaver M.J. Sputum gram's stain in community-acquired pneumococcal pneumonia. A meta-analysis. *West J. Med.* 1996; 165: 197–204.
91. Drew W.L. Value of sputum culture in diagnosis of pneumococcal pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 1977; 6: 62–65.
92. Roson B., Carratala J., Verdaguer R., Dorca J., Manresa F., Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 869–874.
93. Ewig S., Schlotzmeier M., Goke N., Niederman M.S. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. *Chest.* 2002; 121: 1486–1492.
94. Geckler R.W., Gremillion D.H., McAllister C.K., Ellenbogen C. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. *J. Clin. Microbiol.* 1977; 6: 396–399.
95. Parry C.M., White R.R., Ridgeway E.R., Corkill J.E., Smith G.W. The reproducibility of sputum gram film interpretation. *J. Infect.* 2000; 41: 55–60.
96. Geckler R.W., McAllister C.K., Gremillion D.H., Ellenbogen C. Clinical value of paired sputum and transtracheal aspirates in the initial management of pneumonia. *Chest* 1985; 87: 631–635.
97. Bartlett J.G., Finegold S.M. Bacteriology of expectorated sputum with quantitative culture and wash technique compared to transtracheal aspirates. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 117: 1019–1027.
98. Lentino J.R., Lucks D.A. Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infections. *J. Clin. Microbiol.* 1987; 25: 758–762.
99. Barrett-Connor E. The nonvalue of sputum culture in the diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1971; 103: 845–848.



100. *Murdoch D.R., Laing R.T., Mills G.D. et al.* Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 3495–3498.
101. *Dominguez J., Gali N., Blanco S. et al.* Detection of Streptococcus pneumoniae antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. *Chest* 2001; 119: 243–249.
102. *Burel E., Dufour P., Gauduchon V., Jarraud S., Etienne J.* Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for detection of Streptococcus pneumoniae antigen in urine samples. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2001; 20: 840–841.
103. *Benson R.F., Tang P.W., Fields B.S.* Evaluation of the Binax and Biotest urinary antigen kits for detection of Legionnaires' disease due to multiple serogroups and species of Legionella. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 2763–2765.
104. *Dominguez J.A., Gali N., Pedrosa P. et al.* Comparison of the Binax Legionella urinary antigen enzyme immunoassay (EIA) with the Biotest Legionella Urin antigen EIA for detection of Legionella antigen in both concentrated and nonconcentrated urine samples. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 2718–2722.
105. *Dominguez J., Gali N., Matas L. et al.* Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for the detection of Legionella antigen in urine samples. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 18: 896–898.
106. *Bernander S., Gastrin B., Lofgren S., Olinder-Nielsen A.M.* Legionella urinary antigen in early disease. *Scand. J. Infect. Dis.* 1994; 26: 777–778.
107. *Yzerman E.P., den Boer J.W., Lettinga K.D., Schellekens J., Dankert J., Peeters M.* Sensitivity of three urinary antigen tests associated with clinical severity in a large outbreak of Legionnaires' disease in The Netherlands. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 3232–3236.
108. *Irmen K.E., Kelleher J.J.* Use of monoclonal antibodies for rapid diagnosis of respiratory viruses in a community hospital. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000; 7: 396–403.
109. *Reina J., Padilla E., Alonso F., Ruiz De Gopegui E., Munar M., Mari M.* Evaluation of a new dot blot enzyme immunoassay (directigen flu A+B) for simultaneous and differential detection of influenza A and B virus antigens from respiratory samples. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 3515–3517.
110. *Vikerfors T., Brodin G., Grandien M., Hirschberg L., Krook A., Pettersson C.A.* Detection of specific IgM antibodies for the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections: a clinical evaluation. *Scand. J. Infect. Dis.* 1988; 20: 601–610.
111. *Dorigo-Zetsma J.W., Zaat S.A., Wertheim-van Dillen P.M. et al.* Comparison of PCR, culture, and serological tests for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae respiratory tract infection in children. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 14–17.
112. *Thacker W.L., Talkington D.F.* Comparison of two rapid commercial tests with complement fixation for serologic diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33: 1212–1214.
113. *Thacker W.L., Talkington D.F.* Analysis of complement fixation and commercial enzyme immunoassays for detection of antibodies to Mycoplasma pneumoniae in human serum. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000; 7: 778–780.
114. *Ramirez J.A., Ahkee S., Tolentino A., Miller R.D., Summersgill J.T.* Diagnosis of Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae, or Chlamydia pneumoniae lower respiratory infection using the polymerase chain reaction on a single throat swab specimen. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 24: 7–14.
115. *Grayston J.T., Aldous M.B., Easton A. et al.* Evidence that Chlamydia pneumoniae causes pneumonia and bronchitis. *J. Infect. Dis.* 1993; 168: 1231–1235.
116. *Plouffe J.F., File T.M. Jr., Breiman R.F. et al.* Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. Community Based Pneumonia Incidence Study Group. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20: 1286–1291.
117. *Petitjean J., Vabret A., Gouarin S., Freymuth F.* Evaluation of four commercial immunoglobulin G (IgG)- and IgM-specific enzyme immunoassays for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 165–171.
118. *Herrmann B., Larsson C., Zwegyberg B.W.* Simultaneous detection and typing of influenza viruses A and B by a nested reverse transcription-PCR: comparison to virus isolation and antigen detection by immunofluorescence and optical immunoassay (FLU OIA). *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 134–138.
119. *Helms C.M., Viner J.P., Sturm R.H., Renner E.D., Johnson W.* Comparative features of pneumococcal, mycoplasmal, and Legionnaires' disease pneumonias. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90: 543–547.
120. *Woodhead M.A., Macfarlane J.T.* Comparative clinical and laboratory features of legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br. J. Dis. Chest.* 1987; 81: 133–139.
121. *Kauppinen M.T., Saikku P., Kujala P., Herva E., Syrjala H.* Clinical picture of community-acquired Chlamydia pneumoniae pneumonia requiring hospital treatment: a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. *Thorax* 1996; 51: 185–189.
122. *Farr B.M., Kaiser D.L., Harrison B.D., Connolly C.K.* Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. British Thoracic Society Pneumonia Research Subcommittee. *Thorax* 1989; 44: 1031–1035.
123. *Tang C.M., Macfarlane J.T.* Early management of younger adults dying of community-acquired pneumonia. *Respir. Med.* 1993; 87: 289–294.
124. *Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. et al.* Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278: 2080–2084.
125. *Simpson J.C., Macfarlane J.T., Watson J., Woodhead M.A.* A national confidential enquiry into community-acquired pneumonia deaths in young adults in England and Wales. British Thoracic Society Research Committee and Public Health Laboratory Service. *Thorax* 2000; 55: 1040–1045.
126. *Leroy O., Santre C, Beuscart C. et al.* A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1995; 21: 24–31.
127. *Fang G.D., Fine M., Orloff J. et al.* New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 307–316.
128. *Bohte R., van Furth R., van den Broek P.J.* Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995; 50: 543–547.

129. Gomez J., Banos V., Ruiz G.J. et al. Prospective study of epidemiology and prognostic factors in community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 15: 556–560.
130. Steinhoff D., Lode H., Ruckdeschel G. et al. Chlamydia pneumoniae as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. *Clin. Infect. Dis.* 1996; 22: 958–964.
131. Sopena N., Sabria M., Pedro-Botet M.L. et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 18: 852–858.
132. Socan M., Marinic-Fiser N., Kraigher A., Kotnik A., Logar M. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1999; 18: 777–782.
133. Falguera M., Sacristan O., Nogues A. et al. Nonsevere community-acquired pneumonia: correlation between cause and severity or comorbidity. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 1866–1872.
134. Arancibia F., Bauer T.T., Ewig S. et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*: incidence, risk, and prognosis. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1849–1858.
135. Torres A., Serra-Batilles J., Ferrer A. et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 312–318.
136. Marik P.E. The clinical features of severe community-acquired pneumonia presenting as septic shock. Norasept II Study Investigators. *J. Crit. Care.* 2000; 15: 85–90.
137. Arancibia F., Ewig S., Martinez J.A. et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000; 162: 154–160.
138. Hachette T.F., Gupta R., Marrie T.J. *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia in previously healthy adults: case report and review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 1349–1356.
139. Riquelme R., Torres A., El Ebiary M. et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: a multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1450–1455.
140. Venkatesan P., Gladman J., Macfarlane J.T. et al. A hospital study of community-acquired pneumonia in the elderly. *Thorax* 1990; 45: 254–258.
141. Metlay J.P., Hofmann J., Cetron M.S. et al. Impact of penicillin susceptibility on medical outcomes for adult patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 520–528.
142. Lynch III J.P., Martinez F.J. Clinical relevance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* for community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: suppl. 1 S27–S46.
143. Lonks J.R., Garau J., Gomez L. et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35: 556–564.
144. Empey P.E., Jennings H.R., Thornton A.C., Rapp R.P., Evans M.E. Levofloxacin failure in a patient with pneumococcal pneumonia. *Ann. Pharmacother* 2001; 35: 687–690.
145. Ho P.L., Tse W.S., Tsang K.W. et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32: 701–707.
146. Davidson R., Cavalcanti R., Brunton J.L. et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 747–750.
147. Pallares R., Linares J., Vadillo M. et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 474–480.
148. Moroney J.F., Fiore A.E., Harrison L.H. et al. Clinical outcomes of bacteremic pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 797–805.
149. Felmingham D., Gruneberg R.N. The Alexander Project 1996–1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J. Antimicrob Chemother* 2000; 45: 191–203.
150. Fluit A.C., Schmitz F.J., Jones M.E., Acar J., Gupta R., Verhoef J. Antimicrobial resistance among community-acquired pneumonia isolates in Europe: first results from the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997. SENTRY Participants Group. *Int. J. Infect. Dis.* 1999; 3: 153–156.
151. Pedersen G., Schonheyder H.C., Steffensen F.H., Sorensen H.T. Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia. *J. Antimicrob. Chemother* 1999; 43: 119–126.
152. Benenson R., Magalski A., Cavanaugh S., Williams E. Effects of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality. *Acad. Emerg. Med.* 1999; 6: 1243–1248.
153. Ewig S., Seifert K., Kleinfeld T., Goke N., Schafer H. Management of patients with community-acquired pneumonia in a primary care hospital: a critical evaluation. *Respir. Med.* 2000; 94: 556–563.
154. Meehan T.P., Weingarten S.R., Holmboe E.S. et al. A statewide initiative to improve the care of hospitalized pneumonia patients: The Connecticut Pneumonia Pathway Project. *Am. J. Med.* 2001; 111: 203–210.
155. Hirani N.A., Macfarlane J.T. Impact of management guidelines on the outcome of severe community-acquired pneumonia. *Thorax* 1997; 52: 17–21.
156. Gleason P.P., Meehan T.P., Fine J.M., Galusha D.H., Fine M.J. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2562–2572.
157. Burgess D.S., Lewis J.S. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on medical outcomes for hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Ther.* 2000; 22: 872–878.
158. Mundy L.M., Oldach D., Auwaerter P.G. et al. Implications for macrolide treatment in community-acquired pneumonia. Hopkins CAP Team. *Chest* 1998; 113: 1201–1206.
159. Cabellos C., Ariza J., Barreiro B. et al. Current usefulness of procaine penicillin in the treatment of pneumococcal pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998; 17: 265–268.
160. Pachon J., Prados M.D., Capote F., Cuello J.A., Garnacho J., Verano A. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, prognosis, and treatment. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 369–373.
161. Schentag J.J. Antimicrobial action and pharmacokinetics / pharmacodynamics: the use of AUC to improve efficacy and avoid resistance. *J. Chemother* 1999; 11: 426–439.

162. Ramirez J.A., Srinath L., Ahkee S., Huang A., Raff M.J. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 1273–1276.
163. Ramirez J.A., Vargas S., Ritter G.W. et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2449–2454.
164. Siegel R.E., Halpern N.A., Almenoff P.L., Lee A., Cashin R., Greene J.G. A prospective randomized study of inpatient iv. antibiotics for community-acquired pneumonia. The optimal duration of therapy. *Chest* 1996; 110: 965–971.
165. Dunn A.S., Peterson K.L., Schechter C.B., Rabito P., Gotlin A.D., Smith L.G. The utility of an in-hospital observation period after discontinuing intravenous antibiotics. *Am. J. Med.* 1999; 106: 6–10.
166. Ramirez J.A., Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 848–850.
167. Sanders W.E. Jr., Morris J.F., Alessi P. et al. Oral ofloxacin for the treatment of acute bacterial pneumonia: use of a nontraditional protocol to compare experimental therapy with "usual care" in a multicenter clinical trial. *Am. J. Med.* 1991; 91: 261–266.
168. Castro-Guardiola A., Viejo-Rodriguez A.L., Soler-Simon S. et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am. J. Med.* 2001; 111: 367–374.
169. Rhew D.C., Riedinger M.S., Sandhu M., Bowers C., Greengold N., Weingarten S.R. A prospective, multicenter study of a pneumonia practice guideline. *Chest* 1998; 114: 115–119.
170. Rhew D.C., Tu G.S., Ofman J., Henning J.M., Richards M.S., Weingarten S.R. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 722–727.
171. File T.M. Jr., Segreti J., Dunbar L. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and / or oral levofloxacin versus ceftriaxone and / or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1965–1972.
172. Finch R., Schurmann D., Collins O. et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1746–1754.
173. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 793–800.
174. Confalonieri M., Potena A., Carbone G., Porta R.D., Tolley E.A., Umberto M.G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1585–1591.
175. Jolliet P., Abajo B., Pasquina P., Chevrolet J.C. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 812–821.
176. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 283–291.
177. Nelson S., Heyder A.M., Stone J. et al. A randomized controlled trial of filgrastim for the treatment of hospitalized patients with multilobar pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2000; 182: 970–973.
178. Metlay J.P., Atlas S.J., Borowsky L.H., Singer D.E. Time course of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *Respir. Med.* 1998; 92: 1137–1142.
179. Macfarlane J.T., Miller A.C., Roderick Smith W.H., Morris A.H., Rose D.H. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984; 39: 28–33.
180. Mittl R.L. Jr., Schwab R.J., Duchin J.S., Goin J.E., Albeida S.M., Miller W.T. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 630–635.
181. Halm E.A., Fine M.J., Marrie T.J. et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452–1457.
182. Halm E.A., Fine M.J., Kapoor W.N., Singer D.E., Marrie T.J., Siu A.L. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1278–1284.
183. Fine M.J., Pratt H.M., Obrosky D.S. et al. Relation between length of hospital stay and costs of care for patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Med.* 2000; 109: 378–385.
184. Menendez R., Ferrando D., Valles J.M., Martinez E., Perpina M. Initial risk class and length of hospital stay in community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 151–156.
185. McCormick D., Fine M.J., Coley C.M. et al. Variation in length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: are shorter stays associated with worse medical outcomes? *Am. J. Med.* 1999; 107: 5–12.
186. Metersky M.L., Tate J.P., Fine M.J., Petrillo M.K., Meehan T.P. Temporal trends in outcomes of older patients with pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 3385–3391.
187. Halm E.A., Switzer G.E., Mittman B.S., Walsh M.B., Chang C.C., Fine M.J. What factors influence physicians' decisions to switch from intravenous to oral antibiotics for community-acquired pneumonia? *J. Gen. Intern. Med.* 2001; 16: 599–605.
188. Feinsilver S.H., Fein A.M., Niederman M.S., Schultz D.E., Faegenburg D.H. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest.* 1990; 98: 1322–1326.
189. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
190. Garcia-Aymerich J., Monso E., Marrades R.M. et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1002–1007.
191. Nouira S., Marghli S., Belghith M., Besbes L., Elatrous S., Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive

- pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 2020–2025.
192. *McCrory D.C., Brown C., Gelfand S.E., Bach P.B.* Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119: 1190–1209.
  193. *Monso E., Ruiz J., Rosell A. et al.* Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1316–1320.
  194. *Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.F.* New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 465–471.
  195. *Monso E., Rosell A., Bonet G. et al.* Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 338–342.
  196. *Soler N., Torres A., Ewig S. et al.* Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1498–1505.
  197. *Fagon J.Y., Chastre J., Trouillet J.L. et al.* Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142: 1004–1008.
  198. *Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E., Martos J.A., Maldonado J.A., Gallego M.* Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116: 40–46.
  199. *Eller J., Ede A., Schaberg T., Niederman M.S., Mauch H., Lode H.* Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542–1548.
  200. *Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B. et al.* Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 349–353.
  201. *Lieberman D., Ben Yaakov M., Lazarovich Z., Ohana B., Boldur I.* *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalizations. *Eur. J. Clin. Microbio. Infect. Dis.* 2001; 20: 698–704.
  202. *Seemungal T., Harper-Owen R., Bhowmik A. et al.* Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1618–1623.
  203. *Ewig S., Soler N., Gonzalez J., Celis R., El Ebiary M., Torres A.* Evaluation of antimicrobial treatment in mechanically ventilated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 692–697.
  204. *Anzueto A., Niederman M.S., Haverstock D.C., Tillotson G.S.* Efficacy of ciprofloxacin and clarithromycin in acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis: interim analysis. *Bronchitis Study Group. Clin. Ther* 1997; 19: 989–1001.
  205. *Adams S.G., Melo J., Luther M., Anzueto A.* Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345–1352.
  206. *Pang J.A., Cheng A., Chan H.S., Poon D., French G.* The bacteriology of bronchiectasis in Hong Kong investigated by protected catheter brush and bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 14–17.
  207. *Cabello H., Torres A., Celis R. et al.* Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1137–1144.
  208. *Angrill J., Agusti C., de Celis R. et al.* Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax* 2002; 57: 15–19.
  209. *Pela R., Marchesani F., Agostinelli C. et al.* Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch. Chest. Dis.* 1998; 53: 262–267.
  210. *Groeneveld K., van Alphen L., Eijk P.P., Visschers G., Jansen H.M., Zanen H.C.* Endogenous and exogenous reinfections by *Haemophilus influenzae* in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of antibiotic treatment on persistence. *J. Infect. Dis.* 1990; 161: 512–517.
  211. *Hill A.T., Bayley D., Stockley R.A.* The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 893–898.
  212. *Ball P., Make B.* Acute exacerbations of chronic bronchitis: an international comparison. *Chest* 1998; 113: suppl. 3 199S–204S.
  213. *Biebuyck X.A.* Comparison of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute tracheobronchitis and acute infectious exacerbations of chronic bronchitis in adults. *Azithromycin Study Group. J. Int. Med. Res.* 1996; 24: 407–418.
  214. *Aubier M., Aldons P.M., Leak A. et al.* Telithromycin is as effective as amoxicillin / clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2002; 96: 862–871.
  215. *Blondeau J.M., Tillotson G.S.* Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory pathogens—a global perspective. *Semin. Respir. Infect.* 2000; 15: 195–207.
  216. *Langan C.E., Cranfield R., Breisch S., Pettit R.* Randomized, double-blind study of grepafloxacin versus amoxicillin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob Chemother* 1997; 40: suppl. A 63–72.
  217. *Wilson R., Kubin R., Ballin I. et al.* Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J. Antimicrob Chemother* 1999; 44: 501–513.
  218. *Lorenz J., Thate-Waschke I.M., Mast O. et al.* Treatment outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis: comparison of macrolides and moxifloxacin from the patient perspective. *J. Int. Med. Res* 2001; 29: 74–86.
  219. *Shah P.M., Maesen F.P., Dolmann A., Vetter N., Fiss E., Wesch R.* Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J. Antimicrob Chemother* 1999; 43: 529–539.
  220. *Grossman R.F.* Cost-effective therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin. Respir. Infect.* 2000; 15: 71–81.
  221. *Miravittles M.* [Treatment failure of acute exacerbations of chronic obstructive airways disease risk factors and clinical relevance]. *Med. Clin. (Barc)* 2002; 119: 304–314.
  222. *Dewan N.A., Rafique S., Kanwar B. et al.* Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000; 117: 662–671.
  223. *Chodosh S., DeAbate C.A., Haverstock D., Aneiro L., Church D.* Short-course moxifloxacin therapy for treat-

- ment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Respir. Med.* 2000; 94: 18–27.
224. *DeAbate C.A., Mathew C.P., Warner J.H., Heyd A., Church D.* The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir. Med.* 2000; 94: 1029–1037.
  225. *Pasteur M.C., Helliwell S.M., Houghton S.J. et al.* An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1277–1284.
  226. *Ho P.L., Chan K.N., Ip M.S. et al.* The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. *Chest* 1998; 114: 1594–1598.
  227. *Evans S.A., Turner S.M., Bosch B.J., Hardy C.C., Woodhead M.A.* Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur. Respir. J.* 1996; 9: 1601–1604.
  228. *Miszkiel K.A., Wells A.U., Rubens M.B., Cole P.J., Hansell D.M.* Effects of airway infection by *Pseudomonas aeruginosa*: a computed tomographic study. *Thorax* 1997; 52: 260–264.
  229. *Angrill J., Agusti C., de Celis R. et al.* Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1628–1632.
  230. *Shah P.L., Mawdsley S., Nash K., Cullinan P., Cole P.J., Wilson R.* Determinants of chronic infection with *Staphylococcus aureus* in patients with bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 1340–1344.
  231. *Mitchell J.L., Hill S.L.* Immune response to *Haemophilus parainfluenzae* in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000; 7: 25–30.
  232. *Tsang K.W., Chan W.M., Ho P.L., Chan K., Lam W.K., Ip M.S.* A comparative study on the efficacy of levofloxacin and ceftazidime in acute exacerbation of bronchiectasis. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 1206–1209.
  233. *Foxwell A.R., Cripps A.W., Dear K.B.* *Haemophilus influenzae* oral whole cell vaccination for preventing acute exacerbations of chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: CD001958.
  234. *Orcel B., Delclaux B., Baud M., Derenne J.P.* Oral immunization with bacterial extracts for protection against acute bronchitis in elderly institutionalized patients with chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 446–452.
  235. *Collet J.P., Shapiro P., Ernst P., Renzi T., Ducruet T., Robinson A.* Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1719–1724.
  236. *Johnston R.N., McNeill R.S., Smith D.H. et al.* Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *BMJ* 1969; 4: 265–269.
  237. Value of chemoprophylaxis and chemotherapy in early chronic bronchitis. A report to the Medical Research Council by their working party on trials of chemotherapy in early chronic bronchitis. *BMJ* 1966; 5499: 1317–1322.
  238. *Pridie R.B., Datta N., Massey D.G., Poole G.W., Schneeweiss J., Stradling P.* A trial of continuous winter chemotherapy in chronic bronchitis. *Lancet* 1960; 2: 723–727.
  239. *Gadomski A.M.* Potential interventions for preventing pneumonia among young children: lack of effect of antibiotic treatment for upper respiratory infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12: 115–120.
  240. *Arroll B., Kenealy T.* Antibiotics for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD000247.
  241. *Jefferson T.O., Tyrrell D.* Antivirals for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 3: CD002743.
  242. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax* 1997; 52: suppl. 5 S1–28.
  243. *Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M., Jenkins C.R., Hurd S.S.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
  244. *Jones A.P., Rowe B.H.* Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD000045.
  245. *Hayden F.G., Atmar R.L., Schilling M. et al.* Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1336–1343.
  246. *Hayden F.G., Gubareva L.V., Monto A.S. et al.* Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1282–1289.
  247. *Monto A.S., Robinson D.P., Herlocher M.L., Hinson J.M. Jr., Elliott M.J., Crisp A.* Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31–35.
  248. *Monto A.S., Pichichero M.E., Blanckenberg S.J. et al.* Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J. Infect. Dis.* 2002; 186: 1582–1588.
  249. *Jefferson T., Demicheli V., Deeks J., Rivetti D.* Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001265.
  250. *Poole P.J., Black P.N.* Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001287.
  251. *Stey C., Steurer J., Bachmann S., Medici T.C., Tramer M.R.* The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 253–262.
  252. *Crockett A.J., Cranston J.M., Latimer K.M., Alpers J.H.* Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 1: CD001289.
  253. *Melchart D., Linde K., Fischer P., Kaesmayr J.* Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD000530.
  254. *Belongia E.A., Berg R., Liu K.* A randomized trial of zinc nasal spray for the treatment of upper respiratory illness in adults. *Am. J. Med.* 2001; 111: 103–108.
  255. *Marshall I.* Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001364.
  256. *Jackson J.L., Lesho E., Peterson C.* Zinc and the common cold: a meta-analysis revisited. *J. Nutr.* 2000; 130: suppl. 5 1512S–1515S.
  257. *Vickers A.J., Smith C.* Homoeopathic oscillococcinum for preventing and treating influenza and influenza-like syn-

- dromes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001957.
258. Beyer W.E., Palache A.M., de Jong J.C., Osterhaus A.D. Cold-adapted live influenza vaccine versus inactivated vaccine: systemic vaccine reactions, local and systemic antibody response, and vaccine efficacy. A meta-analysis. *Vaccine* 2002; 20: 1340–1353.
  259. Gravenstein S., Drinka P., Duthie E.H. et al. Efficacy of an influenza hemagglutinin-diphtheria toxoid conjugate vaccine in elderly nursing home subjects during an influenza outbreak. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1994; 42: 245–251.
  260. Keren G., Segev S., Morag A., Zakay-Rones Z., Barzilai A., Rubinstein E. Failure of influenza vaccination in the aged. *J. Med. Virol.* 1988; 25: 85–89.
  261. Iorio A.M., Zei T., Neri M., Campitelli L., Castrucci M.R., Donatelli I. Immunization of elderly volunteers with the 1988–89 inactivated whole influenza vaccine: assessment of antibody responses by haemagglutination inhibition and single radial haemolysis tests. *Eur. J. Epidemiol* 1992; 8: 491–497.
  262. Govaert T.M., Sprenger M.J., Dinant G.J., Aretz K., Masurel N., Knottnerus J.A. Immune response to influenza vaccination of elderly people. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Vaccine* 1994; 12: 1185–1189.
  263. Bernstein E., Kaye D., Abrutyn E., Gross P., Dorfman M., Murasko D.M. Immune response to influenza vaccination in a large healthy elderly population. *Vaccine* 1999; 17: 82–94.
  264. Roos-Van Eijndhoven D.G., Cools H.J., Westendorp R.G., Cate-Hoek A.J., Knook D.L., Remarque E.J. Randomized controlled trial of seroresponses to double dose and booster influenza vaccination in frail elderly subjects. *J. Med. Virol.* 2001; 63: 293–298.
  265. Margolis K.L., Nichol K.L., Poland G.A., Pluhar R.E. Frequency of adverse reactions to influenza vaccine in the elderly. A randomized, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990; 264: 1139–1141.
  266. Govaert T.M., Dinant G.J., Aretz K., Masurel N., Sprenger M.J., Knottnerus J.A. Adverse reactions to influenza vaccine in elderly people: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 1993; 307: 988–990.
  267. Allsup S.J., Gosney M., Regan M., Haycox A., Fear S., Johnstone F.C. Side effects of influenza vaccination in healthy older people: a randomised single-blind placebo-controlled trial. *Gerontology* 2001; 47: 311–314.
  268. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. *N Engl. J. Med.* 2001; 345: 1529–1536.
  269. al-Mazrou A., Scheifele D.W., Soong T., Bjornson G. Comparison of adverse reactions to whole-virion and split-virion influenza vaccines in hospital personnel. *CMAJ* 1991; 145: 213–218.
  270. Honkanen P.O., Keistinen T., Kivela S.L. Reactions following administration of influenza vaccine alone or with pneumococcal vaccine to the elderly. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 205–208.
  271. Nichol K.L., Mendelman P.M., Mallon K.P. et al. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 137–144.
  272. Demicheli V., Rivetti D., Deeks J.J., Jefferson T.O. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 2: CD001269.
  273. Govaert T.M., Thijs C.T., Masurel N., Sprenger M.J., Dinant G.J., Knottnerus J.A. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272: 1661–1665.
  274. Gross P.A., Hermogenes A.W., Sacks H.S., Lau J., Levandowski R.A. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons. A meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 518–527.
  275. Nichol K.L., Margolis K.L., Wuorenma J., Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 778–784.
  276. Christenson B., Lundbergh P., Hedlund J., Ortvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 1008–1011.
  277. Nordin J., Mullooly J., Poblete S. et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans. *J. Infect. Dis.* 2001; 184: 665–670.
  278. Puig-Barbera J., Marquez-Calderon S., Masoliver-Fores A. et al. Reduction in hospital admissions for pneumonia in non-institutionalised elderly people as a result of influenza vaccination: a case-control study in Spain. *J. Epidemiol. Community Health* 1997; 51: 526–530.
  279. Crocetti E., Arniani S., Bordoni F., Maciocco G., Zappa M., Buiatti E. Effectiveness of influenza vaccination in the elderly in a community in Italy. *Eur J. Epidemiol* 2001; 17: 163–168.
  280. Nichol K.L., Wuorenma J., Von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1769–1776.
  281. Hak E., Nordin J., Wei F. et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managed-care organizations. *Clin. Infect. Dis.* 2002; 35: 370–377.
  282. Treanor J.J., Mattison H.R., Dumyati G. et al. Protective efficacy of combined live intranasal and inactivated influenza A virus vaccines in the elderly. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 625–633.
  283. Monto A.S., Hornbuckle K., Ohmit S.E. Influenza vaccine effectiveness among elderly nursing home residents: a cohort study. *Am. J. Epidemiol* 2001; 154: 155–160.
  284. Deguchi Y., Takasugi Y., Tatara K. Efficacy of influenza vaccine in the elderly in welfare nursing homes: reduction in risks of mortality and morbidity during an influenza A (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>) epidemic. *J. Med. Microbiol* 2000; 49: 553–556.
  285. Potter J., Stott D.J., Roberts M.A. et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 1–6.
  286. Carman W.F., Elder A.G., Wallace L.A. et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 93–97.
  287. Bridges C.B., Thompson W.W., Meltzer M.I. et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 1655–1663.
  288. Nichol K.L., Lind A., Margolis K.L. et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 889–893.

289. *Nichol K.L.* Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 749–759.
290. *Mullooly J.P., Bennett M.D., Hornbrook M.C. et al.* Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 947–952.
291. *Scott W.G., Scott H.M.* Economic evaluation of vaccination against influenza in New Zealand. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 51–60.
292. *Hak E., van Essen G.A., Buskens E., Stalman W., de Melker R.A.* Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J. Epidemiol Community Health* 1998; 52: 120–125.
293. *Muennig P.A., Khan K.* Cost-effectiveness of vaccination versus treatment of influenza in healthy adolescents and adults. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33: 1879–1885.
294. *Beyer W.E., de Buijn I.A., Palache A.M., Westendorp R.G., Osterhaus A.D.* Protection against influenza after annually repeated vaccination: a meta-analysis of serologic and field studies. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 182–188.
295. *Buxton J.A., Skowronski D.M., Ng H. et al.* Influenza revaccination of elderly travellers: antibody response to single influenza vaccination and revaccination at 12 weeks. *J. Infect. Dis.* 2001; 184: 188–191.
296. *Bridges C.B., Fukuda K., Cox N.J., Singleton J.A.* Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2001; 50: 1–44.
297. *Lipsky B.A., Boyko E.J., Inui T.S., Koepsell T.D.* Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146: 2179–2185.
298. *Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. et al.* Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 681–689.
299. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 1997; 46: 1–24.
300. *Hedlund J.U., Kalin M.E., Ortqvist A.B., Henrichsen J.* Antibody response to pneumococcal vaccine in middle-aged and elderly patients recently treated for pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 1961–1965.
301. *Sankilampi U., Honkanen P.O., Bloigu A., Herva E., Leinonen M.* Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J. Infect. Dis.* 1996; 173: 387–393.
302. *Carson P.J., Nichol K.L., O'Brien J., Hilo P., Janoff E.N.* Immune function and vaccine responses in healthy advanced elderly patients. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2017–2024.
303. *Rubins J.B., Puri A.K., Loch J. et al.* Magnitude, duration, quality, and function of pneumococcal vaccine responses in elderly adults. *J. Infect. Dis.* 1998; 178: 431–440.
304. *Rubins J.B., Alter M., Loch J., Janoff E.N.* Determination of antibody responses of elderly adults to all 23 capsular polysaccharides after pneumococcal vaccination. *Infect. Immun.* 1999; 67: 5979–5984.
305. *Romero-Steiner S., Musher D.M., Cetron M.S. et al.* Reduction in functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity. *Clin. Infect. Dis.* 1999; 29: 281–288.
306. *Sankilampi U., Honkanen P.O., Bloigu A., Leinonen M.* Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 1100–1104.
307. *Konradsen H.B.* Quantity and avidity of pneumococcal antibodies before and up to five years after pneumococcal vaccination of elderly persons. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 21: 616–620.
308. *Hedlund J., Ortqvist A., Konradsen H.B., Kalin M.* Recurrence of pneumonia in relation to the antibody response after pneumococcal vaccination in middle-aged and elderly adults. *Scand. J. Infect. Dis.* 2000; 32: 281–286.
309. *Powers D.C., Anderson E.L., Lottenbach K., Mink C.M.* Reactogenicity and immunogenicity of a protein-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccine in older adults. *J. Infect. Dis.* 1996; 173: 1014–1018.
310. *Shelly M.A., Jacoby H., Riley G.J., Graves B.T., Pichichero M., Treanor J.J.* Comparison of pneumococcal polysaccharide and CRM197-conjugated pneumococcal oligosaccharide vaccines in young and elderly adults. *Infect. Immun.* 1997; 65: 242–247.
311. *Musher D.M., Groover J.E., Watson D.A., Rodriguez-Barradas M.C., Baughn R.E.* IgG responses to protein-conjugated pneumococcal capsular polysaccharides in persons who are genetically incapable of responding to unconjugated polysaccharides. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 1487–1490.
312. *Jonsson S., Vidarsson G., Valdimarsson H., Schiffman G., Schneerson R., Jonsdottir I.* Vaccination of COPD patients with a pneumococcus type 6B tetanus toxoid conjugate vaccine. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 813–818.
313. *Jackson L.A., Benson P., Sneller V.P. et al.* Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 1999; 281: 243–248.
314. *Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A. et al.* Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2666–2677.
315. *Hutchison B.G., Oxman A.D., Shannon H.S., Lloyd S., Altmayer C.A., Thomas K.* Clinical effectiveness of pneumococcal vaccine. Meta-analysis. *Can. Fam. Physician* 1999; 45: 2381–2393.
316. *Moore R.A., Wiffen P.J., Lipsky B.A.* Are the pneumococcal polysaccharide vaccines effective? Meta-analysis of the prospective trials. *BMC Fam. Pract.* 2000; 1: 1.
317. *Cornu C., Yzebe D., Leophonte P., Gaillat J., Boissel J.P., Cucherat M.* Efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccine in immunocompetent adults: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine* 2001; 19: 4780–4790.
318. *Watson L., Wilson B.J., Waugh N.* Pneumococcal polysaccharide vaccine: a systematic review of clinical effectiveness in adults. *Vaccine* 2002; 20: 2166–2173.
319. *Austrian R., Douglas R.M., Schiffman G. et al.* Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 1976; 89: 184–194.
320. *Smit P., Oberholzer D., Hayden-Smith S., Koornhof H.J., Hilleman M.R.* Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines. *JAMA* 1977; 238: 2613–2616.
321. *Ortqvist A., Hedlund J., Burman L.A. et al.* Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and

- elderly people. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. *Lancet* 1998; 351: 399–403.
322. *Honkanen P.O., Keistinen T., Miettinen L. et al.* Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older. *Vaccine* 1999; 17: 2493–2500.
  323. *Forrester H.L., Jahnigen D.W., LaForce F.M.* Inefficacy of pneumococcal vaccine in a high-risk population. *Am. J. Med.* 1987; 83: 425–430.
  324. *Sims R.V., Steinmann W.C., McConville J.H., King L.R., Zwick W.C., Schwartz J.S.* The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108: 653–657.
  325. *Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R. et al.* The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1453–1460.
  326. *Butler J.C., Breiman R.F., Campbell J.F., Lipman H.B., Broome C.V., Facklam R.R.* Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270: 1826–1831.
  327. *Farr B.M., Johnston B.L., Cobb D.K. et al.* Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 2336–2340.
  328. *Nichol K.L., Baken L., Wuorenma J., Nelson A.* The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2437–2442.
  329. *Vold P.P., Owens D.K.* Cost-effectiveness of the pneumococcal vaccine in the United States Navy and Marine Corps. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30: 157–164.
  330. *Sisk J.E., Moskowitz A.J., Whang W. et al.* Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people. *JAMA* 1997; 278: 1333–1339.
  331. *Ament A., Baltussen R., Duru G. et al.* Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in 5 western European countries. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 444–450.
  332. *Postma M.J., Heijnen M.L., Jager J.C.* Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination for elderly individuals in The Netherlands. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 215–222.
  333. *Rutherford E.J., Livengood J., Higginbotham M. et al.* Efficacy and safety of pneumococcal revaccination after splenectomy for trauma. *J. Trauma* 1995; 9: 448–452.
  334. *Rehmet S., Ammon A., Pfaff G., Bocter N., Petersen L.R.* Cross-sectional study on influenza vaccination, Germany, 1999–2000. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 1442–1447.
  335. *Opstelten W., Hak E., Verheij T.J., van Essen G.A.* Introducing a pneumococcal vaccine to an existing influenza immunization program: vaccination rates and predictors of noncompliance. *Am. J. Med.* 2001; 111: 474–479.
  336. *Shefer A., Briss P., Rodewald L. et al.* Improving immunization coverage rates: an evidence-based review of the literature. *Epidemiol Rev.* 1999; 21: 96–142.
  337. *Siriwardena A.N., Rashid A., Johnson M.R., Dewey M.E.* Cluster randomised controlled trial of an educational outreach visit to improve influenza and pneumococcal immunisation rates in primary care. *Br. J. Gen. Pract.* 2002; 52: 735–740.
  338. *Sarnoff R., Rundall T.* Meta-analysis of effectiveness of interventions to increase influenza immunization rates among high-risk population groups. *Med. Care. Res. Rev.* 1998; 55: 432–456.
  339. *Nexoe J., Kragstrup J., Ronne T.* Impact of postal invitations and user fee on influenza vaccination rates among the elderly. A randomized controlled trial in general practice. *Scand. J. Prim. Health. Care* 1997; 15: 109–112.
  340. *Honkanen P.O., Keistinen T., Kivela S.L.* The impact of vaccination strategy and methods of information on influenza and pneumococcal vaccination coverage in the elderly population. *Vaccine* 1997; 15: 317–320.
  341. *Satterthwaite P.* A randomised intervention study to examine the effect on immunisation coverage of making influenza vaccine available at no cost. *N. Z. Med. J.* 1997; 110: 58–60.
  342. *Krieger J.W., Castorina J.S., Walls M.L., Weaver M.R., Ciske S.* Increasing influenza and pneumococcal immunization rates: a randomized controlled study of a senior center-based intervention. *Am. J. Prev. Med.* 2000; 18: 123–131.
  343. *Arthur A.J., Matthews R.J., Jagger C., Clarke M., Hipkin A., Bennison D.P.* Improving uptake of influenza vaccination among older people: a randomised controlled trial. *Br. J. Gen. Pract.* 2002; 52: 717–718.720–722.
  344. *Shevlin J.D., Summers-Bean C., Thomas D., Whitney C.G., Todd D., Ray S.M.* A systematic approach for increasing pneumococcal vaccination rates at an inner-city public hospital. *Am. J. Prev. Med.* 2002; 22: 92–97.
  345. *Stevenson K.B., McMahon J.W., Harris J., Hillman J.R., Helgersson S.D.* Increasing pneumococcal vaccination rates among residents of long-term-care facilities: provider-based improvement strategies implemented by peer-review organizations in four western states. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2000; 21: 705–710.
  346. *Dey P., Halder S., Collins S., Benons L., Woodman C.* Promoting uptake of influenza vaccination among health care workers: a randomized controlled trial. *J. Public Health Med.* 2001; 23: 346–348.

Поступила 25.04.06  
УДК 616.23/.24-022