

А.Г.Чучалин, А.И.Синопальников, Р.С.Козлов, С.Н.Авдеев, И.Е.Тюрин, В.А.Руднов, С.А.Рачина, О.В.Фесенко

Российское респираторное общество (РРО)

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых

A.G.Chuchalin, A.I.Sinopal'nikov, R.S.Kozlov, S.N.Avdееv, I.E.Tyurin, V.A.Rudnov, S.A.Rachina, O.V.Fesenko

Russian Respiratory Society

Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy

Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults

Summary

Severe community-acquired pneumonia (CAP) is a particular type of the disease with high mortality and healthcare cost. The need in such practical guidelines is due to a high frequency of misdiagnosis of severe CAP and frequent cases of inappropriate administration of antibiotics in Russian Federation. These guidelines run epidemiology and etiology of severe CAP including current findings of antibacterial resistance of pathogens; pathogenesis; diagnosis; general management of patients including antibacterial and non-antibacterial treatment and respiratory support; and prevention. Adherence of practitioners to this document is expected to improve outcomes of severe CAP in adults.

These guidelines could underlie local clinical guidelines, protocols and medical care standards of management of adult patients with severe CAP in RF.

Key words: severe community-acquired pneumonia, misdiagnosis, clinical guidelines, antibiotics, non-antibacterial treatment, prevention.

Резюме

Тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) — особая форма заболевания, характеризующаяся высокой летальностью и затратами на медицинскую помощь. Данные рекомендации разработаны для практических врачей с учетом высокой частоты диагностических ошибок при ТВП и нерационального использования антибактериальных препаратов в Российской Федерации (РФ). Рассматриваются вопросы эпидемиологии и этиологии ТВП, включая современное состояние резистентности возбудителей к антимикробным препаратам, особенности патогенеза, диагностики и дифференциальной диагностики; даются общие рекомендации по ведению больных, включая антимикробную и неантимикробную терапию, респираторную поддержку и профилактику. Ожидается, что соблюдение врачами данных рекомендаций будет способствовать улучшению исходов ТВП у взрослых больных.

Настоящий документ является основой для создания региональных клинических рекомендаций / протоколов ведения и стандартов медицинской помощи взрослым пациентам с ТВП в различных лечебно-профилактических учреждениях РФ.

Ключевые слова: тяжелая внебольничная пневмония, диагностические ошибки, клинические рекомендации, антимикробные препараты, неантимикробная терапия, профилактика.

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

При анализе практики лечения госпитализированных пациентов с ВП в различных регионах России в 2005—2006 гг. установлено, что наиболее серьезные проблемы с выбором АМП и качеством этиологической диагностики отмечались у пациентов с тяжелым течением заболевания: соответствие стартового режима антибактериальной терапии (АБТ) Национальным рекомендациям отмечалось в 15 % случаев, только 44 % пациентов получали комбинированную АБТ, из них 72 % комбинаций являлись нерациональными. Бактериологическое исследование

крови выполнялось у 8 % пациентов, мокрота исследовалась у 35 % больных, причем в большинстве случаев клинический материал собирался после начала АБТ, что существенно снижало информативность данного метода исследования.

Проблемы при оказании медицинской помощи, а также растущая медицинская и социально-экономическая значимость ТВП послужили причиной подготовки отдельных Национальных клинических рекомендаций по ведению данной группы больных.

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

Данный документ является логическим продолжением и дополнением изданных в 2010 г. Российским респираторным обществом (РРО) и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Практических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых. В настоящих Рекомендациях основное внимание уделено вопросам диагностики ТВП у иммунокомпетентных пациентов, оценки степени тяжести ВП и прогноза, выбора оптимальной стратегии эмпирической и этиотропной АБТ, респираторной поддержки и других методов лечения, а также современным возможностям вторичной профилактики ВП.

Методология

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

Описание методов, использованных для сбора / селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, российские профильные журналы. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1, 2).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился; публикации по фармакоэкономике также не анализировались.

Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих Рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе (2014). Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайтах РРО и МАКМАХ для того чтобы лица, не участвующие в Конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании Рекомендаций.

Проект Рекомендаций был также рецензирован независимыми экспертами, прокомментировавшими прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе Рекомендаций.

Таблица 1
Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровень доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы, систематические исследования или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай–контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай–контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные исследования случай–контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2–	Исследования случай–контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (описания случаев, серии случаев)
4	Мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

Таблица 2
Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила рекомендаций	Описание
A	По меньшей мере 1 метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов
	или
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
	или
	Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
	или
D	Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
	Доказательства уровней 3 или 4
	или
	Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Примечание: далее в тексте сила рекомендаций и уровень доказательств обозначаются латинскими буквами в круглых скобках.

Рабочая группа

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

Основные рекомендации

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

Синопсис

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

Диагностика

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

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

- обзорная рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях (B);
- пульсоксиметрия, а при сатурации крови кислородом (SpO_2) < 90 % – исследование газов артериальной крови (АГК) (PO_2 , PCO_2 , pH, бикарбонаты) (B);
- развернутый общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы (B);
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин) (C);
- электрокардиография (ЭКГ) в стандартных отведениях (D).

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

Для определения показаний к госпитализации в ОРИТ рекомендуется использовать критерии Американского общества инфекционных болезней и Американского торакального общества (*Infectious Diseases Society of America* и *American Thoracic Society – IDSA / ATS*). При наличии 1 большого критерия – выраженной дыхательной недостаточности (ДН), требующей искусственной вентиляции легких (ИВЛ), или септического шока (СШ) с необходимостью введения вазопрессоров, либо 3 малых критериев – частоты дыхательных движений (ЧДД) ≥ 30 в минуту, отношения показателей парциального давления кислорода (PaO_2) и фракции вдыхаемого кислорода

(FiO_2) ≤ 250 , мультилобарной инфильтрации, нарушения сознания, уремии (остаточный азот мочевины ≥ 20 мг / дл), лейкопении (лейкоциты $< 4 \times 10^9$ / л), тромбоцитопении (тромбоциты $< 100 \times 10^{12}$ / л), гипотермии (< 36 °С), гипотензии, требующей интенсивной инфузионной терапии, пациента необходимо госпитализировать в ОРИТ (В).

С целью этиологической диагностики ТВП целесообразно использовать следующие методы:

- культуральное исследование 2 образцов венозной крови (С);
- бактериологическое исследование респираторных образцов мокроты или трахеального аспирата (у пациентов, находящихся на ИВЛ) (В);
- экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии (В);
- Исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки) на грипп методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во время эпидемии в регионе, при наличии клинических и / или эпидемиологических данных, свидетельствующих о вероятном инфицировании вирусом гриппа (D).

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

Лечение

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

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

Антибактериальная терапия

Системную АБТ при ТВП целесообразно начинать в наиболее короткие сроки с момента постановки диагноза; задержка с введением 1-й дозы АМП на ≥ 4 ч (при развитии СШ – на ≥ 1 ч) ухудшает прогноз (С).

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

Выбор режима эмпирической АМТ ТВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa*, предполагаемой / документированной аспирации, клинических и / или эпидемиологи-

ческих данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа.

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

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

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

У пациентов с клиническими и / или эпидемиологическими данными, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, в дополнение к антибактериальным препаратам (АБП) рекомендуется назначение оселтамивира или занамивира (D).

Оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 ч с момента начала лечения. При неэффективности стартовой АБТ проводится дополнительное обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ТВП и корректировки режима АБТ с учетом результатов микробиологических исследований (D).

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

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

Неантибактериальная (адьювантная) терапия

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

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

Рутинное применение внутривенных иммуноглобулинов (Ig) у больных ТВП, осложненной сепсисом, нецелесообразно ввиду ограниченной доказательной базы и гетерогенности исследуемой популяции (B).

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

Доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование статинов при ТВП, в настоящее время недостаточно (C).

Респираторная поддержка

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

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

Если на фоне оксигенотерапии не достигаются целевые параметры оксигенации или их достижение сопровождается нарастанием респираторного ацидоза и выраженной работой дыхания больного, следует рассмотреть вопрос о вентиляции легких. Абсолютными показаниями к ИВЛ при ТВП являются: остановка дыхания, нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение, нестабильная гемодинамика; относительными – ЧДД > 35 в минуту, $PaO_2 / FiO_2 < 150$ мм рт. ст., повышение $PaCO_2 > 20$ %_{исх.}, изменение ментального статуса (D).

У лиц с ТВП без выраженной асимметрии легких используется тактика протективной ИВЛ (с использованием малых дыхательных объемов (V_T) и подхода "открытого легкого"). Это позволяет значительно

уменьшить риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких (A).

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

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

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

Профилактика

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

Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется лицам с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций: в возрасте ≥ 65 лет; с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, сахарным диабетом (СД), хроническими заболеваниями печени, хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, алкоголизмом, кохлеарными имплантами, ликвореей, функциональной или органической аспленией; с иммунодефицитом; проживающим в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа, курильщикам (B).

Если вакцинация полисахаридной пневмококковой вакциной проводилась до 65 лет, в возрасте 65 лет (≤ 5 лет с момента введения 1-й дозы вакцины) рекомендуется ревакцинация (C). Иммунокомпromетированные пациенты старше 50 лет должны быть первоначально вакцинированы однократно конъюгированной, а затем (> 8 нед.) полисахаридной пневмококковой вакцинами.

Введение гриппозной вакцины рекомендуется при наличии высокого риска осложненного течения гриппа пациентам в возрасте не моложе 65 лет с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, СД, заболеваниями почек, гемоглобинопатиями, проживающим в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа, женщинам в II–III триместре беременности (в период сезонного подъема заболеваемости) (В). Вакцинация также рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа (С). Вакцинация гриппозной вакциной проводится 1 раз в год (В).

Эпидемиология

Согласно данным официальной статистики России (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России), в 2012 г. в России было зарегистрировано 657 643 (4,59 %) случая заболевания ВП; у лиц в возрасте не моложе 18 лет заболеваемость составила 3,74 ‰. Однако в этих цифрах не отражена истинная заболеваемость ВП в России, которая, согласно расчетам, достигает 14–15 ‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн человек.

В США ежегодно регистрируется 5–6 млн случаев ВП, из них госпитализация в стационар требуется ≈ 1 млн человек. По приблизительным подсчетам, на каждые 100 случаев ВП ≈ 20 больных нуждаются в стационарном лечении, из них 10–36 % – в условиях ОРИТ. Среди госпитализированных больных в Европе и США доля пациентов с ТВП составляет 6,6–16,7 %.

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

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

При анализе причин летальных исходов лечения пациентов с ТВП ($n = 523$) в ЛПУ Екатеринбурга показано, что существенными отягощающими факторами являются алкоголизм и несвоевременное обращение за медицинской помощью.

Больные ТВП нуждаются в длительном стационарном лечении и достаточно дорогостоящей терапии. Например, в США пациенты с ТВП в ОРИТ, по сравнению с пациентами с ВП, госпитализированными в общие палаты, обычно проводят в стационаре 23 дня (vs 6 дней), а расходы на их лечение составляют 21 144 доллара США (vs 7 500 долларов США соответственно).

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

Определение внебольничной пневмонии

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

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

Оценка прогноза

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

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

PSI / шкала PORT

PSI / шкала PORT содержит 20 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков ВП. Класс риска определяется путем стратификации больного в 1 из 5 групп. Для этого используется сложная 2-ступенчатая система подсчета баллов, основанная на анализе значимых с точки зрения прогноза демографических, клинико-лабораторных и рентгенологических признаков (Приложение 1).

В ходе разработки и дальнейшей валидации шкалы установлено, что показатели летальности для разных классов составляют, %:

- I – 0,1–0,4;
- II – 0,6–0,7;
- III – 0,9–2,8;
- IV – 8,2–9,3.

Максимальными (27,0–31,1 %) являются показатели летальности среди больных ВП, относящихся к V классу риска.

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

Ограничения шкалы:

- трудоемкость (требуется использование ряда биохимических параметров, которые рутинно определяются не во всех ЛПУ России);
- не всегда точные показания для направления больного в ОРИТ;
- гипердиагностика ТВП у пациентов пожилого возраста и гиподиагностика у молодых людей, не страдающих сопутствующей патологией;
- отсутствие учета социальных факторов и ряда значимых сопутствующих заболеваний, например, наличие ХОБЛ или некоторые иммунные нарушения.

Шкалы CURB / CRB-65

Шкала CURB-65 – это наиболее простой подход оценки риска неблагоприятного исхода при ВП, при использовании которого предлагается анализ лишь 5 признаков:

- 1) нарушение сознания, обусловленное пневмонией;
- 2) повышение уровня азота мочевины > 7 ммоль / л;
- 3) тахипноэ ≥ 30 в минуту;
- 4) снижение систолического артериального давления (САД) < 90 мм рт. ст. или диастолического (ДАД) ≤ 60 мм рт. ст.;
- 5) возраст больного ≥ 65 лет.

Наличие каждого признака оценивается в 1 балл, общая сумма может составлять от 0 до 5 баллов, причем риск летального исхода возрастает по мере увеличения общей суммы баллов (см. Приложение 1). CRB-65 отличается отсутствием в критериях оценки лабораторного параметра – азота мочевины, что упрощает использование данной шкалы у амбулаторных больных в приемном отделении ЛПУ.

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

Ограничения шкал:

- не учитываются: важные показатели, характеризующие ДН (например, уровень оксигенации); декомпенсация сопутствующей патологии вследствие ВП; социальные факторы и сопутствующие заболевания;
- невозможность оценки необходимости госпитализации в ОРИТ;
- невысокая информативность при определении прогноза у пациентов пожилого возраста.

Необходимость госпитализации в ОРИТ

Наиболее эффективным инструментом для выработки показаний к направлению в ОРИТ являются рекомендации IDSA / ATS, а также шкала SMART-COP, при использовании которых максимально учитываются проявления сепсис-индуцированной органной дисфункции и дыхательные расстройства.

Большие критерии:
выраженная ДН, требующая ИВЛ
СШ (необходимость введения вазопрессоров)
Малые критерии*:
ЧДД ≥ 30 в минуту
$PaO_2 / FiO_2 \leq 250$ мм рт. ст.
мультилобарная инфильтрация
нарушение сознания
уремия (остаточный азот мочевины** ≥ 20 мг / дл)
лейкопения (лейкоциты $< 4 \times 10^9$ / л)
тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^{12}$ / л)
гипотермия (< 36 °C)
гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии

Примечание: * – могут учитываться дополнительные критерии: гипогликемия (у пациентов без СД); гипонатриемия; необъяснимые другими причинами метаболический ацидоз / повышение уровня лактата; цирроз; аспления; передозировка / резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов; ** – остаточный азот мочевины = мочевины, ммоль / л / 2,14.

Критерии IDSA / ATS

Критерии IDSA / ATS основаны на использовании 2 больших и 9 малых критериев ТВП (табл. 3). Наличие 1 большого или 3 малых критериев являются показанием к госпитализации пациента в ОРИТ.

Шкала SMART-COP

Шкала SMART-COP, разработанная Австралийской рабочей группой по ВП, основана на оценке тяжести ВП путем выявления пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров с целью поддержания адекватного уровня АД. При использовании шкалы SMART-COP предусматривается балльная оценка клинических, лабораторных, физических и рентгенологических признаков с определением вероятностной потребности в указанных интенсивных методах лечения.

Описание шкалы SMART-COP представлено в Приложении 1. В соответствии с данной шкалой ВП определяется как тяжелая при оценке ≥ 5 баллов, при этом 92 % пациентов при сумме баллов > 3 нуждаются в ИВЛ. Существует модифицированный вариант шкалы – SMRT-CO, в котором не требуется определения таких параметров, как уровень альбумина, PaO_2 и pH артериальной крови.

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

Другие шкалы (SCAP, CORB или REA-ICU) используются в различных вариациях (малые критерии ATS и / или дополнительные показатели – низкий уровень pH артериальной крови, альбумина, тахикардия или гипонатриемия). С помощью этих шкал ТВП диагностируется с такой же точностью, как при использовании критериев IDSA / ATS, однако они являются менее изученными и требуют дополнительной валидации.

Декомпенсация (или высокий риск декомпенсации) сопутствующей патологии

Существенный вклад в высокие показатели летальности при ВП вносит обострение или прогрессирование

сопутствующих заболеваний. Несмотря на то, что в шкале PSI содержатся указания на ряд заболеваний, в большинстве руководств сопутствующая патология не рассматривается в качестве прогностического фактора ТВП. Это приводит к большому разрыву между существующими шкалами и реальной клинической практикой.

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

Декомпенсация внелегочной хронической патологии наблюдается в 40 % случаев пневмонии, требующей госпитализации, причем у 50 % пациентов признаки органной дисфункции отмечаются уже в 1-е сутки заболевания. Острые кардиальные нарушения чаще наблюдаются у пациентов с хронической сердечно-сосудистой патологией (относительный риск – 4,3), и риск их возникновения коррелирует с классом шкалы PSI (37–43 % при классах IV–V). Максимальный риск сердечно-сосудистых событий наблюдается в первые 24 ч с момента госпитализации. **Таким образом, при рутинном подходе к больному ВП необходима строгая оценка сопутствующих заболеваний, а выявление обострения (декомпенсации) должно рассматриваться в качестве маркера ТВП, требующего интенсивного мониторинга.**

Отягощенный социальный статус

Несмотря на единодушие большинства экспертов о необходимости учета социальных факторов при выборе места лечения больного ВП, лишь единичные работы посвящены изучению этой сложной проблемы. При низком социально-экономическом статусе повышается вероятность госпитализации при ВП в > 50 раз даже среди пациентов, формально относящихся к группе низкого риска летального исхода (< 5 %).

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

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

Этиология

Описано > 100 микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие), которые при определенных

условиях могут являться возбудителями ВП. Однако большинство случаев заболевания ассоциируются с относительно небольшим кругом патогенов. **К числу наиболее актуальных типичных бактериальных возбудителей ТВП относятся *Streptococcus pneumoniae*, энтеробактерии – *Klebsiella pneumoniae* и др., *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*.**

У некоторых категорий пациентов (недавно принимавших системные АМП, подвергавшихся длительной терапии сГКС в фармакодинамических дозах, больных муковисцидозом, с вторичными бронхоэктазами) в этиологии ТВП существенно возрастает актуальность *P. aeruginosa*.

Среди атипичных возбудителей при тяжелом течении ВП наиболее часто выявляется *Legionella pneumophila*, меньшую актуальность представляют *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*.

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

Частота встречаемости других бактериальных возбудителей – *Chlamydia psittaci*, *S. pyogenes*, *Bordetella pertussis* и др. обычно не превышает 2–3 %, а поражения легких, вызванные эндемичными микросцистами (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* и др.) в России встречаются чрезвычайно редко.

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

Рост актуальности вирусной пневмонии в последние годы обусловлен появлением и распространением в популяции пандемического вируса гриппа А / H1N1pdm2009, способного вызывать первичное поражение легочной ткани и развитие быстро прогрессирующей ДН.

Различаются первичная вирусная пневмония (развивается в результате непосредственного вирусного поражения легких, характеризуется быстро прогрессирующим течением с развитием выраженной ДН) и вторичная бактериальная пневмония, которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением гриппа. Наиболее частыми

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

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

возбудителями вторичной бактериальной пневмонии у пациентов с гриппом являются *S. aureus* и *S. pneumoniae*. Частота выявления респираторных вирусов у больных ВП носит выраженный сезонный характер и возрастает в холодное время года.

При ВП может выявляться коинфекция > 2 возбудителями, которая может быть вызвана как ассоциацией различных бактериальных возбудителей, так и их сочетанием с респираторными вирусами. Частота встречаемости ВП, вызванной ассоциацией возбудителей, — 3–40 %. По данным ряда исследований, при ВП, вызванной ассоциацией возбудителей, имеется тенденция к более тяжелому течению и худшему прогнозу.

Необходимо отметить, что частота встречаемости различных возбудителей ТВП может существенно меняться в зависимости от географической локализации, сезона и профиля пациентов. Кроме того, вероятность инфицирования тем или иным возбудите-

лем определяется наличием соответствующих факторов риска (табл. 4), а также методов исследования, использовавшихся для микробиологической диагностики.

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

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

Для некоторых микроорганизмов (*S. viridans*, *Staphylococcus epidermidis* и других коагулазанегативных стафилококков, *Enterococcus spp.*, *Neisseria spp.*, *Candida spp.*) нехарактерно развитие бронхолегочного воспаления.

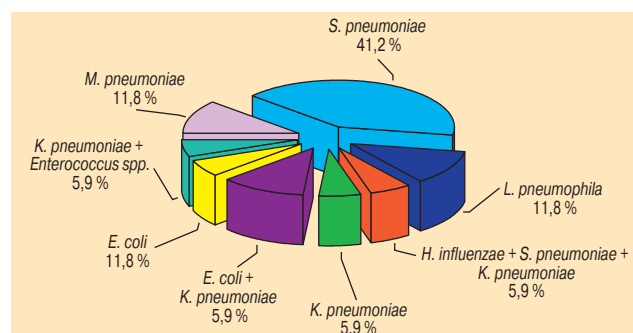


Рисунок. Структура бактериальных возбудителей ТВП у взрослых пациентов (данные по Смоленску)

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

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

Их выделение из мокроты у пациентов без выраженного иммунодефицита с высокой степенью вероятности свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних отделов дыхательных путей.

Необходимо отметить, что, несмотря на расширение возможностей для микробиологической диагностики, у $\approx 50\%$ пациентов с ТВП этиологический диагноз остается неустановленным.

Резистентность возбудителей к антимикробным препаратам

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

S. pneumoniae

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

Данные мониторинга чувствительности клинических штаммов *S. pneumoniae* в России, выделенные у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в рамках многоцентровых исследований ЦЕРЕБРУС и ПЕГАС, представлены в табл. 6, 7.

С 2008 г. в рекомендациях CLSI (США) пересмотрены контрольные значения МПК пенициллина G для пневмококка, которые при парентеральном введении препарата в отношении неменингеальных изолятов составляют ≤ 2 (чувствительные), 4 (умеренно резистентные) и ≥ 8 (резистентные) мг / л соответственно.

Изменение критериев чувствительности *S. pneumoniae* к пеницилину (ПЧП) обусловлено результатами фармакодинамических и клинических исследова-

ований, демонстрирующих высокую эффективность препарата при внутривенном введении в дозе 12 млн ЕД в сутки в отношении *S. pneumoniae* (МПК ≤ 2 мг / л), а также сохранение эффективности в отношении умеренно резистентных изолятов (МПК 4 мг / л) при использовании высоких доз (18–24 млн ЕД в сутки).

Согласно результатам многоцентрового исследования ЦЕРЕБРУС, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину и аминопенициллинам в России остается низким (2,0 и 1,4 % нечувствительных изолятов соответственно). Частота выявления *S. pneumoniae*, резистентных к цефтриаксону, составляет 1,8 %, а доля умеренно резистентных – 0,9 %. Все пневмококки, включая пенициллинорезистентные (ПРП), сохраняли чувствительность к цефтаролину, который проявлял наиболее высокую активность в отношении данного возбудителя *in vitro* (см. табл. 6).

Резистентность *S. pneumoniae* к эритромицину составила 8,4 %; у большинства макролидорезистентных *S. pneumoniae* продемонстрирована устойчивость к клиндамицину, что может свидетельствовать о преобладании в России MLSB-фенотипа резистентности, обусловленного модификацией мишени и определяющего устойчивость *S. pneumoniae* ко всем макролидам, включая 16-членные, и существенное повышение значений МПК.

Высокая активность в отношении *S. pneumoniae* проявляется при использовании линезолида, респираторных фторхинолонов.

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

H. influenzae

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

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

Название АМП	Распределение изолятов по категориям, %			МПК, мг / л	
	Ч	УР	Р	50	90
Бензилпенициллин	98,0	1,7	0,3	0,03	0,25
Амоксициллин	98,6	1,3	0,1	0,030	0,125
Цефтриаксон	97,3	0,9	1,8	0,015	0,250
Цефтаролин	100,0	0	0	0,008	0,030
Эритромицин	90,8	0,8	8,4	0,03	0,25
Клиндамицин	93,2	0,1	6,7	0,03	0,06
Левифлоксацин	100,0	0	0	0,50	1,00
Тетрациклин	66,9	3,1	30,0	0,25	16,00
Линезолид	100,0	0	0	0,5	0,5

Примечание: здесь и в табл. 7: Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные (критерии Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI), 2013); МПК – минимальная подавляющая концентрация.

Таблица 7
Чувствительность клинических изолятов *H. influenzae* к АМП в России по данным многоцентрового исследования ПЕГАС III (n = 433) (2006–2009)

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

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

Высокая активность в отношении *H. influenzae* сохраняется у цефалоспоринов III поколения; не выявлено у изолятов, устойчивых к фторхинолонам (см. табл. 7). Наиболее высокий уровень резистентности *H. influenzae* зарегистрирован к котримоксазолу (32,8 % нечувствительных изолятов).

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

Факторами риска выявления ППП являются: возраст старше 65 лет, недавняя (≤ 3 мес.) терапия β -лактамами АМП, серьезные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммунодефицит или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения. Частота встречаемости ППП увеличивается при недавнем использовании макролидов и котримоксазола.

Вероятность инфицирования макролидорезистентными *S. pneumoniae* возрастает у пожилых пациентов при применении данной группы АМП в ближайшие 3 мес., недавнем использовании пенициллинов или котримоксазола, ВИЧ-инфекции, тесном контакте с лицами, колонизированными резистентными изолятами.

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

Потенциальной проблемой, способной оказать влияние на стратегию эмпирической АБТ ТВП, является распространение во внебольничных усло-

виях метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA). Для некоторых стран актуальность представляют т. н. внебольничные MRSA (CA-MRSA), которые характеризуются высокой вирулентностью, обусловленной, в частности продукцией лейкоцидина Пантона–Валентина. Инфицирование CA-MRSA нередко регистрируется у молодых и ранее здоровых лиц, характеризуется развитием тяжелой некротизирующей пневмонии, серьезных осложнений (пневмоторакс, абсцессы, эмпиема плевры, лейкопения и др.) и высокой летальностью. CA-MRSA устойчивы к β -лактамам АМП, но, как правило, сохраняют чувствительность к другим классам АМП (линкозамиды, фторхинолоны, котримоксазол).

Актуальность проблемы CA-MRSA для России на данный момент неясна. Исследования молекулярной эпидемиологии *S. aureus* свидетельствуют о том, что для России характерно распространение во внебольничных условиях не CA-MRSA, а типичных зоокомиальных штаммов MRSA.

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

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

Особенности патогенеза

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

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

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

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

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

Диагностика ТВП

Клиническая диагностика ТВП

При подозрении на ТВП необходимо составить индивидуальный план обследования больного. Это обусловлено тем, что классические признаки пневмонии (острая лихорадка в начале заболевания, кашель с мокротой, характерные изменения при перкуссии и аускультации, лейкоцитоз и др.) у многих пациентов могут отсутствовать. **Учитывая быстрое прогрессирование заболевания и неблагоприятный прогноз, необходимо в кратчайшие сроки с момента подозрения на наличие ТВП предпринять усилия, направленные на подтверждение / исключение диагноза.**

При диагностике ТВП производится:

- сбор эпидемиологического анамнеза;
- идентификация пневмонии;
- выявление сепсиса и ПОН, а также острой ДН;
- оценка сопутствующей патологии (исключение обострения или декомпенсации сопутствующих заболеваний).

Идентификация пневмонии

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

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

В большинстве исследований указывается, что при отсутствии находок при аускультации (локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус мелкопузырчатых хрипов или крепитации) существенно снижается вероятность пневмонии как основного диагноза. В то же время по результатам исследований, в которые был включен анализ обширной базы данных пациентов с ТВП, установлено отсутствие симптомов и их комбинаций, а также анамнестических сведений, позволяющих безошибочно как установить диагноз ВП, так и исключить его.

Однако при указанных ограничениях не исключается ценность тщательно собранного анамнеза, жалоб и полноценного осмотра больного. Помимо помощи в установлении диагноза, это может быть полезным с точки зрения уточнения этиологии ТВП.

Выявление сепсиса и полиорганной недостаточности

Сепсис – патологический процесс, осложняющий течение пневмонии. Основным содержанием сепсиса является неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов с последующим развитием воспаления и органно-системных повреждений, удаленных от первичного очага.

Определение синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и классификация сепсиса, предложенная Международной согласительной конференцией ACCP / SCCM (*American College of Chest Physicians / The Society of Critical Care Medicine*) (1992), представлена в табл. 8.

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

Бактериемия является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Диссемини-

Таблица 8
Критерии диагностики сепсиса и классификация ACCP / SCCM

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

Примечание: СВР – системная воспалительная реакция; ЧСС – частота сердечных сокращений.

ция микроорганизма может отсутствовать или быть кратковременной. Однако этот кратковременный контакт способен запустить выброс провоспалительных цитокинов на удалении от очага инфекции.

Для оценки сепсис-ассоциированной органной недостаточности целесообразно использовать шкалу *Sepsis-related organ failure assessment (SOFA)* (см. Приложение 1). При помощи данной шкалы в количественном выражении определяется тяжесть органно-системной дисфункции (нулевое значение по шкале SOFA указывает на ее отсутствие).

Выявление острой дыхательной недостаточности

ДН – состояние человека, при котором в условиях покоя при дыхании воздухом устанавливается: $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст.; $\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст. При ТВП развивается гипоксемическая (паренхиматозная) ДН.

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

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

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

Клинические признаки прогрессирующей ДН

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

Рентгенологическая диагностика внебольничной пневмонии

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

Лучевое обследование больных ТВП должно начинаться с обзорной рентгенографии органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях. При неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции. В практической работе полноформатная пленочная рентгенография часто заменяется крупнокадровой или цифровой флюорографией, которая в этих случаях выполняется в аналогичных проекциях. У большинства пациентов при выполнении флюорографии подтверждается или исключается наличие воспалительного процесса в легочной ткани, особенно при распространении его на 1 или несколько бронхолегочных сегментов. При сомнительных результатах флюорографии целесообразно выполнение полноформатной рентгенографии.

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

Нетипичная рентгенологическая картина или клинические проявления, сходные с пневмонией и обусловленные другим патологическим процессом, выявляются у 2–5 % больных ВП. В этих случаях рентгенографическое исследование дополняется рядом специальных методик, среди которых наибольшее клиническое значение имеет КТ.

Показания к КТ легких при предполагаемой ТВП:

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

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

Основной рентгенологический признак ВП – локальное снижение воздушности легочной ткани (инфильтрация) за счет накопления воспалительного экссудата в респираторных отделах. Изменения чаще носят односторонний характер, распространяются на 1 или 2 бронхолегочных сегмента. Рентгенологическая и КТ-картина ВП определяется типом инфильтрации легочной ткани и стадией воспалительного процесса.

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

Интерстициальный тип инфильтрации (матовое стекло) наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств. При рентгенологическом исследовании характеризуется низкой (малой) интенсивностью тени уплотненного участка. Более достоверно симптом матового стекла определяется при высокоразрешающей КТ легких –

видимость стенок бронхов и элементов сосудистого рисунка в зоне инфильтрации. Такие пневмонические инфильтраты обычно определяются как интерстициальные. Обычно они не имеют отчетливой физикальной симптоматики и могут быть не видны при обычном рентгенологическом исследовании. Для выявления применяется КТ-исследование. Чаще интерстициальные пневмонические инфильтраты возникают при небактериальных пневмониях.

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

Обратное развитие воспалительного процесса связано со снижением интенсивности тени инфильтрации вплоть до полного ее исчезновения. Длительность обратного развития пневмонии может различаться в широких пределах, но обычно составляет 3–4 нед. При помощи контрольного рентгенологического и КТ-исследований в эти сроки выявляется нормальная картина или остаточные изменения в легких в виде локальных участков уплотнения легочной ткани или деформации легочного рисунка при отсутствии клинических симптомов заболевания. Длительность сохранения остаточных изменений не влияет на продолжительность АБТ.

Больным с медленно разрешающейся (затяжной) пневмонией при сохранении инфильтративных изменений > 1 мес. показано полноценное бронхологическое обследование, включающее КТ и фибробронхоскопию.

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

Этиологическая диагностика ТВП

Несмотря на то, что АБТ большинству пациентов с ТВП назначается эмпирически, очень важно предпринять все усилия, направленные на выявление и идентификацию возбудителей, а по возможности – на определение их чувствительности к АМП. У этиотропной терапии имеется ряд преимуществ как для пациента (улучшение исхода лечения, уменьшение риска НЛР), так и для ЛПУ в целом (снижение селекции резистентности к АБП, сокращение затрат).

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

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

Культуральные методы исследования

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

Для культурального исследования крови предпочтительно использование коммерческих флаконов с питательными средами. При получении образцов необходимо обращать особое внимание на предупреждение их контаминации микроорганизмами, находящимися на коже пациента и перчатках медицинского персонала с целью снижения риска ложноположительных результатов.

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

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

На 1-м этапе исследования мокроты проводится бактериоскопия мазка, окрашенного по Граму, для оценки ее качества и пригодности для дальнейших исследований. Диагностический критерий качественной мокроты – наличие > 25 сегментоядерных лейкоцитов и ≤ 10 эпителиальных клеток в поле зрения при просмотре как минимум 20 полей зрения ($\times 100$). При несоответствии критериям качественной мокроты дальнейшее культуральное исследование образца нецелесообразно, т. к. в этом случае изучаемый материал может быть значительно контаминирован содержимым ротовой полости.

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

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

При подозрении на ВП, вызванную *S. aureus*, большое значение приобретает не только выделение и идентификация возбудителя, но и определение его чувствительности к оксациллину. Среди фенотипических методов детекции метициллинорезистентности наиболее часто используются тестирование дискдиффузионным методом с диском, содержащим 30 мкг цефокситина или 1 мг оксациллина или скрининг на агаре Мюллера–Хинтона с добавлением 4%-ного NaCl и оксациллина в концентрации 6 мг / л. Для подтверждения инфицирования MRSA разработаны коммерческие тест-системы, основанные на выявлении в клиническом материале гена *tesA* с помощью ПЦР.

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

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

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

Культуральное исследование респираторных образцов с целью выявления *Legionella spp.*, несмотря на 100%-ную специфичность, в рутинной практике не рекомендуется, т. к. является дорогостоящим и трудоемким методом, а его чувствительность существенно меняется в зависимости от исследуемого материала (при исследовании мокроты – низкая) и квалификации персонала.

Некультуральные методы исследования

Среди некультуральных методов этиологической диагностики ТВП наибольшее значение имеет использование экспресс-тестов для выявления пневмококковой и легионеллезной антигенурии. Их основные

преимущества: быстрый результат, доступность клинического материала для исследования, возможность выполнения после начала АБТ без существенного снижения информативности (в отличие от культурального исследования).

Для экспресс-диагностики ВП, вызванной *S. pneumoniae*, в России наиболее часто используется иммунохроматографический тест, при проведении которого выявляется пневмококковый клеточный полисахарид (С-полисахарид) в моче. По сравнению с культуральными методами у данного экспресс-теста продемонстрирована приемлемая чувствительность (50–80 %) и достаточно высокая специфичность (> 90 %) при ВП у взрослых. Его использование рекомендуется всем пациентам с ТВП, особенно при невозможности получения качественного респираторного образца, а также в случае обследования пациентов, получавших системную АБТ.

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

Проведение теста на легионеллезную антигенурию рекомендуется всем пациентам с ТВП. При отрицательном результате не исключается окончательный диагноз легионеллезной пневмонии, т. к. он не валидирован для выявления *L. pneumophila* других серогрупп и легионелл других видов. Однако по данным эпидемиологических исследований, на долю *L. pneumophila* I серогруппы приходится ≥ 80 % случаев внебольничного легионеллеза.

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

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

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

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

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

С точки зрения выбора режима АМП наибольшее клиническое значение при ТВП имеет ранняя диагностика вирусов гриппа, основным методом идентификации которых в настоящее время является ПЦР и ее модификации. С помощью существующих тест-систем выявляются вирусы гриппа А и В, определяется субтип вирусов гриппа А, например, пандемического варианта А / H1N1pdm2009 и высокопатогенного вируса гриппа птиц А / H5N.

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

В качестве клинического материала при подозрении на грипп предпочтительно использование мокроты или инвазивных респираторных образцов (БАЛ, трахеальный аспират), при невозможности их получения – мазков из носоглотки и задней стенки глотки; наибольшей чувствительности удается добиться при комбинации мазков из обоих локусов. В последние годы появились экспресс-тесты для выявления антигенов гриппа А и В в респираторных образцах, основанные на ИФА или проведенные иммунохроматографическим методом. Их основным преимуществом является возможность выполнения "у постели больного" и быстрый результат. Однако они характеризуются переменной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем могут использоваться только в качестве скрининговых тестов с необходимостью дальнейшего подтверждения результатов исследования более точными методами, в частности ПЦР.

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

Дифференциальная диагностика ТВП

Дифференциальная диагностика ТВП – одна из ведущих проблем пульмонологии и внутренних болез-

ней. Это подтверждается высоким уровнем объективных ошибок при распознавании пневмонии даже в случае заболевания с четко очерченной клинико-рентгенологической симптоматикой. Расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов при крупозной пневмонии в крупных городах России достигает 25 %.

ТВП приходится дифференцировать с ≥ 100 заболеваниями различной этиологии. Принимая во внимание многообразие клинических синдромов, ТВП может включаться в дифференциально-диагностический поиск даже при "остром животе" и подозрении на острое нарушение мозгового кровообращения. Однако наиболее часто дифференциальный диагноз ТВП проводится со следующими заболеваниями (табл. 9–11):

- инфаркт миокарда;
- тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА);
- спонтанный пневмоторакс;
- бронхиальная астма (БА) / обострение ХОБЛ.

Общие рекомендации по ведению пациентов с ТВП

Лечение пациентов с ТВП должно осуществляться в условиях ОРИТ. Помимо сбора анамнеза и физического обследования, в диагностический минимум

должны быть включены лабораторные и инструментальные исследования, с помощью которых устанавливается диагноз ВП, оценивается степень выраженности ДН, выявляется наличие ПОН, определяются стратегия респираторной поддержки и прогноз. Неотъемлемой частью диагностического алгоритма является выполнение исследований, направленных на установление этиологии ТВП.

К обязательным исследованиям при ТВП относятся:

- рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях;
- пульсоксиметрия; при $Sp(a)O_2 < 90\%$ – исследование АГК (PO_2 , PCO_2 , pH, бикарбонаты);
- развернутый общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы;
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин);
- электрокардиографическое исследование в стандартных отведениях;
- микробиологические исследования:
 - бактериологическое исследование респираторного образца;
 - бактериологическое исследование крови;
 - экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии;

Таблица 9

Дифференциальная диагностика ТВП и инфаркта миокарда

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

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Таблица 10

Дифференциальная диагностика ТВП, астматического статуса и пневмоторакса

Признак	ТВП	Астматический статус	Пневмоторакс
Клинический фон	Может быть неотягощен	БА в анамнезе; передозировка β_2 -агонистов; неадекватная стероидная терапия или синдром отмены; экспозиция аллергена	Локальные изменения в легких после специфических и неспецифических воспалительных заболеваний, буллезная эмфизема, травма, кистозная гипоплазия и т. д. Астеническая конституция
Характер морфологических изменений	Очагово-сливное бактериальное воспаление. Может быть деструкция, плеврит	Закупорка бронхиол слизью, спазм, отек	Дефекты плевры (разрыв)
Положение больного	Горизонтальное, чаще на больном боку	Сидя, полусидя	Сидя, полусидя
Боль в груди	Необязательный признак	Зачастую нет (возможно чувство стеснения в груди; мышечные боли)	Всегда
Удушье	Может отсутствовать	Имеется (экспираторное)	Имеется при напряженном пневмотораксе
Цианоз	Крайне редко	Может быть теплый, диффузный	Может быть
АД	Стойко снижаются по мере прогрессирования заболевания (проявление СШ)	Норма или повышено	Снижено
Данные физического обследования	При осмотре может отмечаться асимметричная экскурсия грудной клетки, усиление голосового дрожания на стороне поражения. Притупление перкуторного звука над областью инфильтрации или жидкости. Аускультативно возможно появление крепитации и влажных хрипов	Эмфизематозная грудная клетка, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, коробочный перкуторный звук над легкими, свистящие хрипы (в крайне тяжелых случаях – "немое" легкое)	Асимметрия грудной клетки (выбухание пораженной половины), ослабление голосового дрожания на стороне поражения, тимпатический перкуторный звук, ослабление дыхания
Рентгенологическая картина	Инфильтрация, участки деструкции	Острая эмфизема, низкое стояние купола диафрагмы с обеих сторон	Отсутствие легочного рисунка, коллабированное легкое, смещение средостения в противоположную сторону, уплощение купола диафрагмы на стороне поражения

Таблица 11

Дифференциальная диагностика ТВП и ТЭЛА

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

- исследование респираторного образца на грипп методом ПЦР (во время эпидемии в регионе, наличии клинических и / или эпидемиологических данных).

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

Учитывая разнообразие возможных клинических сценариев, в т. ч. необходимость дифференциальной диагностики ТВП с разными по этиологии и па-

тогенезу заболеваниями, выявление и оценка степени выраженности декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний, конкретный объем лабораторного и инструментального обследования должны определяться для каждого пациента индивидуально.

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

Всем пациентам с ТВП показано назначение системных АМП и адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются другие фармакологические методы лечения – сГКС, Ig, респираторная поддержка.

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

Антимикробная терапия

Характеристика основных классов антимикробных препаратов

Антибактериальные препараты

β-Лактамные АБП

β-Лактамным АБП принадлежит ведущая роль в лечении ТВП, что обусловлено их мощным бактерицидным действием в отношении ряда ключевых возбудителей ВП, в первую очередь *S. pneumoniae*, низкой токсичностью, многолетним опытом эффективного и безопасного применения. Несмотря на рост МПК пеницилина для *S. pneumoniae*, при адекватном дозировании у препарата сохраняется высокая эффективность в отношении подавляющего большинства клинических изолятов данного возбудителя.

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

Среди цефалоспоринов ключевыми препаратами для эмпирической терапии ТВП являются цефотаксим и цефтриаксон, у которых сохраняется активность в отношении большинства штаммов *S. pneumoniae* и высокая активность – против *H. influenzae* и ряда энтеробактерий. Важным фармакокинетическим преимуществом цефтриаксона является длительный период полувыведения, позволяющий вводить его однократно в сутки. Одним из недостатков цефалоспоринов III поколения является низкая природная активность в отношении *S. aureus*.

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

В 2012 г. в России для лечения ВП у взрослых зарегистрирован новый цефалоспорин из группы анти-MRSA-цефемов – цефтаролин. Основными преимуществами препарата является высокая активность в отношении *S. pneumoniae*, в т. ч. изоля-

тов, резистентных к аминопенициллинам, цефтриаксону, макролидам и фторхинолонам, а также действие на MRSA. По клинической и микробиологической эффективности у госпитализированных пациентов с ВП, нуждающихся в парентеральной АБТ, препарат не уступал цефтриаксону, а у пациентов с пневмококковой ВП превосходил последний. Как и классические цефалоспорины III поколения, препарат не действует на неферментирующие микроорганизмы, в т. ч. *P. aeruginosa* и энтеробактерии, вырабатывающие БЛРС.

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

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

Макролиды

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

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

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

Фторхинолоны

Среди препаратов данной группы при ТВП в основном используются респираторные фторхинолоны – моксифлоксацин и левофлоксацин, активные в отношении большинства ключевых возбудителей, включая *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, энтеробактерии, метициллино-

чувствительные *S. aureus* (MSSA), атипичные бактериальные патогены. Необходимо отметить, что у препаратов имеется ряд особенностей – в частности, моксифлоксацин обладает наиболее высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*, неспорообразующих анаэробов; левофлоксацин – против *P. aeruginosa*.

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

Левофлоксацин и моксифлоксацин в комбинации с цефалоспоридами III поколения являются альтернативным режимом эмпирической терапии ТВП. Следует отметить, что эффективность монотерапии респираторными фторхинолонами у госпитализированных пациентов, нуждающихся в парентеральной АБТ, изучалась в ряде клинических исследований. В частности, в наиболее крупном исследовании MOTIV у госпитализированных пациентов, состояние которых оценивалось как относящееся к III–V классам риска по шкале PORT, моксифлоксацин по клинической и микробиологической эффективности не уступал комбинации левофлоксацин + цефтриаксон. Однако в данное исследование не были включены больные ВП, находящиеся в критическом состоянии, нуждающиеся в ИВЛ и назначении вазопрессоров. В связи с этим возможность рутинного использования респираторных фторхинолонов в монотерапии при ТВП требует дополнительного изучения.

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

Препараты других групп

Среди аминогликозидов при ТВП определенное значение имеют препараты II–III поколения (амикацин, гентамицин и т. п.), обладающие значимой активностью против неферментирующих микроорганизмов (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). Следует отметить, что аминогликозиды неактивны в отношении *S. pneumoniae*, при их воздействии создаются низкие концентрации в бронхиальном секрете и мокроте, развивается ряд серьезных НЛР (нефро- и ототоксическое действие, нервномышечная блокада). В связи с этим показания к применению данной группы ЛС у пациентов с ТВП должны быть строго ограничены – они могут назначаться как компонент эмпирической терапии у пациентов с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* либо использоваться для этиотропной терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* (также в комбинации с β -лактамами или фторхинолонами).

Ванкомицин характеризуется высокой активностью в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, в первую очередь MRSA и *S. pneumoniae*, с чем связаны основные возможности применения препарата у пациентов с ТВП.

Таблица 12
Активность различных АМП в отношении ключевых возбудителей ТВП

АМП	<i>S. pneumoniae</i> (ПЧП)	<i>S. pneumoniae</i> (ПРП)	<i>H. influenzae</i>	<i>Legionella spp.</i>	<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	Enterobacteriaceae	<i>P. aeruginosa</i>	Анаэробы*
Бензилпенициллин	+++	0	+	0	0	0	0	0	+
Аминопенициллины	+++	++	++	0	0	0	0	0	+
Амоксициллин / клавуланат, ампициллин / сульбактам	+++	++	+++	0	+++	0	+	0	+++
Пиперациллин / тазобактам	+++	0	+++	0	+++	0	+++	+++	+++
Оксациллин	+	0	0	0	+++	0	0	0	0
Цефотаксим, цефтриаксон	+++	++	+++	0	+	0	++	0	+
Цефтазидим	+	0	+++	0	0	0	++	+++	+
Цефоперазон / сульбактам	+	0	+++	0	0	0	+++	++	++
Цефепим	+++	++	+++	0	+++	0	++	+++	+
Цефтаролин	+++	+++	+++	0	+++	++	++	0	0
Эртапенем	+++	++	+++	0	++	0	+++	0	+++
Имипенем, меропенем	+++	++	+++	0	+++	0	+++	+++	+++
Макролиды	++	+	+	+++	++	0	0	0	0
Моксифлоксацин	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	+	++
Левофлоксацин	++	++	+++	+++	++	+	++	++	0
Ципрофлоксацин	+	+	+++	+++	+	0	+++	+++	0
Ванкомицин	++	++	0	0	++	+++	0	0	0
Линезолид	+++	+++	+	0	+++	+++	0	0	0
Аминогликозиды I–III поколения	0	0	+	0	+	0	+++	++	0
Клиндамицин	++	+	+	0	+++	+	0	0	+++

Примечание: +++ – высокая активность, подтвержденная клиническими данными (может быть препаратом выбора); ++ – активность, подтвержденная клиническими данными, может быть препаратом альтернативы; + – низкая активность АМП; 0 – отсутствие клинически значимой активности (в некоторых случаях активность только *in vitro*); * – при отсутствии активности против грамотрицательных анаэробов препарат расценивается как неактивный.

Препарат может назначаться пациентам с предполагаемым или подтвержденным инфицированием MRSA, а также использоваться у больных пневмококковой пневмонией, вызванной полирезистентными *S. pneumoniae*. Следует отметить, что ванкомицин отличается вариабельной фармакокинетикой, его применение должно сопровождаться проведением терапевтического лекарственного мониторинга; в случае инфицирования изолятами *S. aureus* с МПК $\geq 1,5$ мкг / мл возрастает риск клинической неудачи при стандартном режиме дозирования.

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

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

Противовирусные препараты

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

При использовании у критически больных пациентов, инфицированных вирусами гриппа, ингибиторов нейраминидазы улучшается прогноз, сокращается продолжительность выделения вируса, причем эффективность препаратов выше при их раннем назначении (≤ 48 ч с момента появления симптомов). Среди циркулирующих в настоящее время вирусов гриппа А (H3N2, H1N1pdm2009) устойчивые к оселтамивиру штаммы встречаются редко и у всех сохраняется чувствительность к занамивиру.

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

Выбор режимов эмпирической антимикробной терапии ТВП

При ТВП назначение АБП должно быть неотложным; при отсрочке с началом АБТ на ≥ 4 ч существенно ухудшается прогноз. В случае развития СШ это время целесообразно сократить до 1 ч.

При стартовой АБТ ТВП предполагается внутривенное введение АМП, т. к. при данном пути доставки обеспечивается наиболее высокая и предсказуемая биодоступность, не зависящая от полноты и скорости всасывания препаратов в ЖКТ. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической АБТ ТВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой / документированной аспирации, клинических и / или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа (табл. 13).

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

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

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

Имеются данные отдельных клинических исследований о сопоставимой эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами с комбинированной терапией (β -лактаманый АБП + макролид, β -лактаманый АБП + фторхинолон) у пациентов с ТВП. Однако подобные исследования немногочисленны, большей частью нерандомизированные, либо указанная монотерапия не проводилась у наиболее тяжелых пациентов, поэтому более надежной,

Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии ТВП

Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹ и аспирации:
цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин / клавуланат, ампициллин / сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем внутривенно + азитромицин или кларитромицин внутривенно
или
моксифлоксацин, левофлоксацин внутривенно + цефтриаксон, цефотаксим внутривенно
Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹ :
пиперациллин / тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем / циластатин внутривенно + ципрофлоксацин или левофлоксацин внутривенно ²
или
пиперациллин / тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем / циластатин внутривенно + аминогликозид II–III поколения ³ внутривенно + азитромицин или кларитромицин внутривенно
или
пиперациллин / тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем / циластатин внутривенно + аминогликозид II–III поколения ³ внутривенно + моксифлоксацин или левофлоксацин внутривенно
Пациенты с подтвержденной / предполагаемой аспирацией:
амоксициллин / клавуланат, ампициллин / сульбактам, пиперациллин / тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем / циластатин внутривенно
или
цефтриаксон, цефотаксим внутривенно + клиндамицин или метронидазол внутривенно
При наличии показаний всем пациентам дополнительно к АБТ могут назначаться оселтамивир ⁴ внутрь или занамивир ингаляционно

Примечание: ¹ – длительная терапия сГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП; ² – левофлоксацин назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки; ³ – могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных / локальных данных чувствительности *P. aeruginosa*; ⁴ – у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать оселтамивиру.

особенно у больных, находящихся в критическом состоянии (интубация, СШ) остается комбинированная АБТ.

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

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

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

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

Рекомендации по этиотропной антимикробной терапии ТВП

Рекомендации по выбору АМП в случае выявления конкретного возбудителя ТВП представлены в табл. 14.

Следует отметить, что, несмотря на эмпирический выбор АМП для стартовой терапии, у пациентов с ТВП должны быть предприняты максимальные усилия, направленные на установление этиологии ВП с последующей деэскалацией АМТ и назначением препаратов, наиболее активных в отношении выявленного возбудителя.

Оценка эффективности стартового режима АБТ

Первоначальная оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, ДН и ПОН. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, АБТ расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо пересмотреть выбранный режим АБТ.

При неэффективности АБТ на 2-м этапе проводится обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ВП и анализа результатов доступных к этому моменту микробиологических исследований.

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

Цель ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной АБТ, при этом сокращаются сроки пребывания пациента в стационаре и риск осложнений, уменьшается стоимость ле-

Рекомендации по этиотропной АБТ ТВИ при инфицировании наиболее часто встречающимися возбудителями

Возбудитель	Препараты выбора*	Альтернативные препараты†
<i>S. pneumoniae</i> (ПЧП)	Ампициллин	Цефалоспорины: цефотаксим цефтаролин цефтриаксон Фторхинолоны: левофлоксацин моксифлоксацин
<i>S. pneumoniae</i> (ПРП)	Цефалоспорины: цефотаксим цефтаролин цефтриаксон Фторхинолоны: моксифлоксацин левофлоксацин	Ванкомицин Линезолид
<i>H. influenzae</i>	Ингибиторозащищенные пенициллины: амоксциллин / клавуланат ампициллин / сульбактам Цефалоспорины: цефепим цефотаксим цефтаролин цефтриаксон Фторхинолоны: левофлоксацин моксифлоксацин	Карбапенемы: имипенем меропенем эртапенем
MSSA	Оксациллин Ингибиторозащищенные пенициллины: амоксциллин / клавуланат ампициллин / сульбактам	Фторхинолоны: левофлоксацин моксифлоксацин Линезолид
MRSA	Линезолид	Ванкомицин Цефтаролин**
<i>Legionella spp.</i>	Левофлоксацин ± рифампицин Азитромицин ± рифампицин	Доксициклин ± рифампицин
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС ⁻)	Цефалоспорины: цефепим цефотаксим цефтаролин цефтриаксон	Карбапенемы: имипенем меропенем эртапенем Фторхинолоны: левофлоксацин моксифлоксацин офлоксацин ципрофлоксацин Ингибиторозащищенные пенициллины: амоксциллин / клавуланат ампициллин / сульбактам
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС ⁺)	Карбапенемы: имипенем меропенем эртапенем	Пиперациллин / тазобактам Цефоперазон / сульбактам
<i>P. aeruginosa</i>	Карбапенемы: имипенем меропенем Цефалоспорины: цефепим цефтазидим Пиперациллин / тазобактам Ципрофлоксацин ± аминогликозиды: амикацин гентамицин тобрамицин	
<i>C. burnetii</i>	Доксициклин	Моксифлоксацин Левофлоксацин

Примечание: * – для всех препаратов только внутривенный путь введения; ** – только при подтвержденной чувствительности возбудителя.

чения при сохранении высокой клинической эффективности. Оптимальным вариантом ступенчатой АБТ является последовательное использование 2 лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же АБП. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам. Важнейшим критерием выбора АМП для 2-го этапа ступенчатой терапии является высокая и предсказуемая биодоступность при приеме внутрь.

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

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

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

- снижение температуры тела до субфебрильных цифр ($< 37,5$ °C) при 2 измерениях с интервалом 8 ч;
- уменьшение выраженности одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика со стороны других симптомов и признаков заболевания;
- отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ;
- согласие (настроенность) пациента на пероральное лечение.

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

Продолжительность антибактериальной терапии

Оптимальная продолжительность применения АБП при ТВП до настоящего времени не определена. В результате метаанализа исследований, в котором оценивались исходы лечения больных ВП относительно коротким (< 7 дней) и более длительным (> 7 дней) курсами АБТ, не выявлено различий между группами, однако в него не были включены пациенты, госпитализированные в ОРИТ.

Выбор оптимальной продолжительности АБТ у больных ВП зависит от разных факторов – возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, наличия осложнений, скорости ответа на стартовую АБТ, характеристик назначенного АБП, выявленных возбудителей.

По мнению экспертов, при ТВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней. Более длительные курсы АБТ (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных оча-

гов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S. aureus*, *Legionella spp.*, неферментирующие микроорганизмы (*P. aeruginosa* и др.). **Длительность применения противовирусных препаратов (оселтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней.** При решении вопроса об отмене АМП рекомендуется руководствоваться следующими критериями:

- температура тела $\leq 37,2$ °C;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (ЧДД < 20 в минуту);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9$ / л, нейтрофилов < 80 %, юных форм < 6 %;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме органов грудной клетки (при ее выполнении в указанные сроки).

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

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

Неантимикробная терапия

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

Обоснованность применения определенных ЛС в качестве адьювантной терапии определяется пониманием механизмов реализации системного воспаления у больных ТВП, осложненной сепсисом.

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

Формирование органной дисфункции на фоне персистенции СВР сопровождается дальнейшим повышением уровня провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8 и т. п.). Рост содержания ключевых провоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 не компенсирует "воспалительный натиск" и не в состоянии адекватно поддержать баланс в системе "воспаление – противовоспаление". Нарастание медиаторного воспалительного ответа совпадает с по-

вышением тяжести органной дисфункции и увеличением риска неблагоприятного прогноза.

Наряду с гистогормонами значимая роль в поддержании СВР и формирования синдрома ПОН принадлежит молекулам, образующимся в результате тканевого повреждения: HMGB1 (*high mobility group box protein*), HSP (*heat shock protein*) и т. п.

Среди ЛС, относящихся к адьювантной терапии ТВП, наибольший интерес в настоящее время представляют сГКС, внутривенные Ig, некоторые иммуностимуляторы. Среди перспективных ЛС рассматриваются группа статинов и препараты селена.

Глюкокортикостероиды

Целесообразность назначения ГКС рассматривается в первую очередь при ТВП, осложненной СШ. При прогрессирующем системном воспалении, возникшем в результате инфекции и сопровождающемся развитием органной дисфункции, ГКС способствуют ограничению его деструктивного влияния с помощью геномных и негеномных эффектов. С негеномным действием ГКС связано уменьшение агрегации тромбоцитов и уровня молекул эндотелиальной адгезии в крови. Геномное действие, в зависимости от конечного эффекта, подразделяют на репрессивное и активирующее. Репрессивное заключается в торможении синтеза и секреции провоспалительных медиаторов, активирующее — в увеличении субпопуляции моноцитов с противовоспалительными свойствами, которые быстро проникают в ткани, охватывая воспалением.

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

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

Отсутствие однозначного позитивного влияния гидрокортизона в низких дозах на выживаемость яв-

ляется причиной существования разных точек зрения в отношении конкретных показаний для его назначения при СШ.

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

В нескольких РКИ показано, что пролонгированное введение метилпреднизолона в низких дозах (1 мг / кг в сутки), наряду со снижением содержания ряда провоспалительных цитокинов в крови и / или БАЛ, приводило к более быстрому приросту коэффициента оксигенации, сопровождающемуся статистически значимым сокращением длительности ИВЛ. При этом у пациентов на фоне введения ГКС отмечена сравнимая с контрольной группой частота таких НЛР, как суперинфекции и кровотечения.

Необходимо принять во внимание, что пациенты с инфекционной природой ОРДС входили в данные исследования субпопуляционно и только $\approx 50\%$ из них приходилось на лиц с пневмонией. Осторожное отношение к назначению ГКС при ОРДС связано с неопределенностью "временного окна" для начала терапии, оптимального препарата (гидрокортизон, метилпреднизолон) и режима его дозирования.

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

Показания для применения ГКС при ТВП: длительность СШ < 1 суток, рефрактерный СШ или необходимость использования норадrenalина в дозе, превышающей 0,5 мкг / кг в минуту. Препаратом выбора является гидрокортизон в дозе 200–300 мг в сутки; наиболее обоснован инфузионный путь введения препарата (скорость 10 мг / ч) после нагрузочной дозы 100 мг. Через 2 суток необходимо оценить эффект от включения ГКС (длительность их приема не должна превышать 7 дней) в схему терапии ТВП.

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

Заместительная терапия Ig

Использование Ig при терапии сепсиса основано на следующих эффектах, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях: нейтрализация бактериальных токсинов и ряда других компонентов клеточной стенки; повышение клиренса липополисахарида; опсонизация бактерий, способствующая их

фагоцитозу и ускорению процесса антигенпрезентации; снижение бактериальной колонизации; ограничение митогенной способности бактерий; ослабление воспалительного ответа за счет снижения секреции провоспалительных медиаторов и связывания циркулирующих цитокинов; восстановление реактивности клеток при феномене "иммунного паралича".

По результатам метаанализа РКИ продемонстрировано, что при лечении сепсиса с использованием поликлональных Ig относительный риск смерти снижался по сравнению с плацебо. При этом более высокая эффективность выявлена для препаратов, обогащенных IgM.

Однако несмотря на положительные результаты РКИ, однозначно рекомендовать применение внутривенных Ig у больных ТВП, осложненной сепсисом, преждевременно. Это связано со следующими ограничениями имеющейся доказательной базы: крайняя разнородность групп по основной нозологии; небольшое число пациентов во многих РКИ; различные конечные точки оценки эффективности (летальность в ОРИТ, 28-дневная летальность, госпитальная летальность); разные режимы дозирования Ig (0,5–2,0 г / кг на 1 курс терапии); разные препараты.

При определении гетерогенности больных с сепсисом по особенностям течения системного воспаления, тяжести органно-системных нарушений и прогнозу требуется поиск и выделение субпопуляций пациентов, у которых назначение Ig способно оказать наиболее значимый эффект. В качестве подходов для скрининга и выделения лиц с наиболее высокой ожидаемой пользой от назначения Ig используются шкалы тяжести общего состояния, тяжести органных расстройств, детекции в крови эндотоксина.

Иммуностимуляция

В настоящее время благодаря внедрению современных технологий интенсивной терапии большинство пациентов с тяжелыми инфекциями, в т. ч. осложненными СШ, переживают 1-ю фазу системного воспаления – неконтролируемое гипервоспаление. Однако у некоторых из них через несколько дней или недель может формироваться состояние, которое характеризуется пониженной реактивностью в отношении любого повреждающего фактора.

Для сепсис-индуцированной иммуносупрессии характерно снижение фагоцитарной активности моноцитов, их антигенпрезентирующей способности, торможение синтеза провоспалительных цитокинов и увеличение секреции противовоспалительных медиаторов и негативных костимулирующих молекул. Среди последних особое значение имеет моноцитарно-макрофагальный протеин PD-1 (*programmed death-1*), с помощью которого индуцируется апоптоз, повышается секреция IL-10, блокируется пролиферация Т-лимфоцитов. Помимо дисфункции лимфоцитов, у данной категории больных наблюдается обусловленное апоптозом снижение количества как Т-, так и В-клеток.

Установленные изменения при СШ явились основанием для проведения экспериментальных и клинических исследований ЛС, при помощи которых восстанавливается активность лейкоцитов, в т. ч. ГКСФ и ГМКСФ.

Интерес к ГКСФ связан с его способностью усиливать фагоцитоз, образование и созревание нейтрофилов. Эффекты ГМКСФ заключаются в индукции пролиферации и дифференцировки нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, повышении экспрессии HLA-DR-рецепторов на моноцитах, увеличении продукции провоспалительных цитокинов в ответ на стимуляцию эндотоксином.

Эффективность ГКСФ и ГМКСФ изучалась в ряде РКИ при сепсисе с различной локализацией первичного очага. В результате метаанализа РКИ не выявлено повышения выживаемости при добавлении к терапии ГКСФ и ГМКСФ. Однако в группе активной терапии по сравнению с плацебо отмечалось более быстрое разрешение проявлений СВР.

Эффективность ГКСФ и ГМКСФ исследовалась отдельно при ТВП с развитием сепсиса и СШ. Позитивные результаты, выражающиеся в повышении выживаемости, получены только в 1 исследовании, в которое были включены больные ($n = 18$) ТВП, осложненной формированием сепсиса и СШ. При этом у пациентов контрольной группы отмечено более тяжелое течение по шкале APACHE II (31 балл vs 25 баллов соответственно) и более высокое исходное содержание в крови IL-6.

По результатам исследований установлено, что ориентация на критерии сепсиса / тяжелого сепсиса / СШ при определении показаний к назначению ГКСФ и ГМКСФ недостаточна, поскольку в исследовании принимают участие пациенты с различными проявлениями иммунологической дисфункции, в т. ч. и без иммуносупрессии.

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

В настоящее время отсутствуют необходимые фундаментальные знания и диагностические критерии, раскрывающие особенности ответа макроорганизма на инфекцию, и, соответственно, индивидуализация иммунотерапии надлежащим образом у постели больного.

Ингибитор тканевого фактора

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

По результатам экспериментальных исследований продемонстрирована способность разработанного рекомбинантного ингибитора тканевого факто-

ра – тифакогина вызывать регресс проявлений легочного повреждения (уменьшение интерстициального отека, снижение сосудистой проницаемости и нейтрофильной инфильтрации ткани).

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

Тифакогин в России в настоящее время не зарегистрирован.

Активированный протеин С

При использовании активированного протеина С (АПС) ограничиваются феномены воспаления и гиперкоагуляции посредством торможения освобождения тканевого фактора, провоспалительных цитокинов, активации V и VIII факторов свертывания. АПС являлся 1-м адьювантным ЛС, включенным в рекомендательные протоколы интенсивной терапии тяжелого сепсиса и СШ (2004), т. к. в выполненном в 2001 г. РКИ продемонстрировано снижение абсолютного риска смерти у пациентов с сепсисом при применении АПС.

Однако в последующих РКИ и выполненных на их основе 3 метаанализах установлены противоречивые результаты – только в 2 из них было подтверждено положительное влияние препарата на прогноз, при этом в одном из них назначение АПС сопровождалось статистически значимым увеличением риска кровотечений. После публикации результатов РКИ (2011) у пациентов с СШ, из которых $> 40\%$ составили больные пневмонией, приостановлено проведение дальнейших исследований АПС, т. к. не было подтверждено благоприятного влияния на прогноз.

АПС в России не зарегистрирован.

Статины

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

Преимущества включения данной группы ЛС в комплексную терапию ВП изучались в 7 исследованиях, при этом в 5 из них показано снижение летальности в группе статинов. Однако доказательств,

позволяющих рекомендовать рутинное использование статинов при инфекциях, включая ТВП, пока недостаточно, т. к. большая часть исследований по дизайну являлись наблюдательными, носили ретроспективный характер, при оценке эффективности в них использовались различные конечные точки и длительность приема препаратов.

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

Селен

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

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

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

Показано, что снижение содержания в плазме крови селена ассоциируется с тяжестью течения сепсиса и его исходом. Изложенные обстоятельства послужили основанием для использования селена в терапии жизнеугрожающих инфекций, включая больных ТВП. В метаанализе 9 РКИ (2013), проведенных у пациентов с сепсисом, установлено, что риск летального исхода снижается в группе парентерального введения селена по сравнению с группой пациентов без лечения. Это, безусловно, дает определенные перспективы использования препарата в качестве адьювантной терапии больных ТВП, осложненной сепсисом.

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

Следует отметить, что анализ доказательств клинической эффективности большинства ЛС адьювантной терапии при ТВП имеет ограничения, т. к.

большинство крупных международных исследований проводилось среди пациентов с сепсисом / СШ, осложняющим инфекции разной локализации, а больные ВП составляли наибольшую, но все же лишь часть изучаемой популяции.

Респираторная поддержка

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

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

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

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

Подходы к ИВЛ при ТВП без выраженной асимметрии между легкими существенно не отличаются от тактики при ОРДС – используется протективная вентиляция легких (с использованием V_T и подхода "открытого легкого"), при которых значительно уменьшается риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

Таблица 15

Показания к ИВЛ при острой ДН на фоне ТВП

Абсолютные:
остановка дыхания
нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение
нестабильная гемодинамика ($САД < 70$ мм рт. ст., $ЧСС < 50$ в минуту)
Относительные:
$ЧДД > 35$ в минуту
$PaO_2 / FiO_2 < 150$ мм рт. ст.
повышение $PaCO_2 > 20$ % _{исх.}
изменение ментального статуса

Альтернативой традиционной респираторной поддержке является НВЛ, т. е. вентиляционное пособие без постановки искусственных дыхательных путей (интубационной или трахеостомической трубок), с помощью масок. НВЛ при ТВП назначается по следующим показаниям:

- выраженная одышка в покое ($ЧДД > 30$ в минуту);
- $PaO_2 / FiO_2 < 250$ мм рт. ст.;
- $PaCO_2 > 50$ мм рт. ст. или $pH < 7,3$.

В отличие от традиционной респираторной поддержки, НВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений, однако при этом обеспечивается эффективное восстановление газообмена и достижение разгрузки дыхательной мускулатуры у пациентов с острой ДН.

Следует подчеркнуть, что для проведения НВЛ при ТВП необходим строгий отбор больных, главными критериями которого являются сохранение сознания и кооперативность больного, а также стабильная гемодинамика. Применение НВЛ при ТВП обоснованно преимущественно у больных с фоновой ХОБЛ при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития острой ДН. Предикторами неуспеха НВЛ при ТВП являются:

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

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

Особую сложность представляет проблема проведения вентиляционного пособия пациентам с острой ДН на фоне несимметричного (унилатерального) поражения легких. При массивном поражении 1 легкого наблюдается значительное различие легочного комплаенса: более низкое – в пораженном и более высокое – в здоровом или менее пораженном легком. В такой ситуации пораженное (более жесткое) легкое получает меньшую часть дыхательного объема. Использование РЕЕР в данной ситуации, как правило, неэффективно и может даже быть вредно: для того чтобы расправить альвеолы в пораженном легком, необходим такой уровень РЕЕР, что возможно перерастяжение здоровых альвеол, приводящее к снижению общего комплаенса легких и повышению риска баротравмы. Предлагается несколько подходов для улучшения оксигенации у больного с односторонней пневмонией: использование фармакологических препаратов (ингаляционный оксид азота); периодическое придание больному положения на здоровом боку (*decubitus lateralis*); отдельная вентиляция легких с учетом разного комплаенса и различной потребности РЕЕР в здоровом и больном легком.

В крайне тяжелых случаях острой ДН при ТВП может потребоваться проведение ЭКМО. Быстрое прогрессирование острой ДН у больных ТВП диктует необходимость осуществления заблаговременного контакта с центром, располагающим возможностями проведения ЭКМО, которое проводится в отде-

Таблица 16
Показания и противопоказания к ЭКМО

Потенциальные показания к ЭКМО	Рефрактерная гипоксемия $PaO_2 / FiO_2 < 50$ мм рт. ст., персистирующая*; несмотря на $FiO_2 > 80\%$ + РЕЕР (≤ 20 см H_2O) при $P_{plat} = 32$ см H_2O + прональная позиция \pm ингаляционный NO
	Давление плато ≥ 35 см H_2O , несмотря на снижение РЕЕР до 5 см H_2O и снижение V_T до минимального значения (4 мл / кг) и $pH \geq 7,15$
Противопоказания к ЭКМО	Тяжелые сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни больного ≤ 5 лет ПОН и SAPS II > 90 баллов или SOFA > 15 баллов Немедикаментозная кома (вследствие инсульта) Решение об ограничении терапии Техническая невозможность венозного или артериального доступа Индекс массы тела > 40

Примечание: * – характер персистирования зависит от динамики процесса (несколько часов для быстро прогрессирующих состояний и до 48 ч в случае стабилизации).

лениях, где имеются опыт использования данной технологии и специалисты, в т. ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации центрального сосуда и настройкой ЭКМО. Показания и противопоказания к ЭКМО представлены на табл. 16.

Отсутствие у пациента с ТВП ответа на терапию

У большинства больных ВП к 3–5-му дню с момента начала потенциально эффективной фармакотерапии и респираторной поддержки отмечается регресс клинических симптомов и признаков пневмонии, уменьшение проявлений соматосенсорных вызванных потенциалов мозга и органной дисфункции. Однако у части пациентов с ВП (до 40 % госпитализированных в ОРИТ) отсутствует ответ на лечение, что может проявляться прогрессированием острой ДН и необходимостью проведения ИВЛ, развитием СШ, усугублением проявлений ПОН. Ухудшение в сроки > 72 ч чаще всего связано с развитием осложнений ТВП (парапневмонический плеврит, эмпиема плевры), декомпенсацией сопутствующих заболеваний или нозокомиальной суперинфекцией. Летальность в группе не ответивших на лечение существенно возрастает, поэтому у таких пациентов требуется тщательный мониторинг.

При неэффективности стартовой терапии проводятся дополнительные лабораторные и инструментальные исследования с целью уточнения степени выраженности органной дисфункции, выявления осложнений ТВП / декомпенсации сопутствующих заболеваний, а также пересматривается режим АБТ с учетом полученных результатов микробиологических исследований, оценивается необходимость интенсификации респираторной поддержки и показания к адьювантной фармакотерапии.

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

К факторам риска неадекватного (позднего) ответа на лечение относятся пожилой возраст (старше 65 лет); наличие хронических сопутствующих забо-

леваний (ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, СД и т. п.), а также мультилобарной инфильтрации, полостей деструкции, экссудативного плеврита или эмпиемы плевры, лейкопении, бактериемии; выявление высоковирулентных возбудителей (*L. pneumophila*, энтеробактерии), особенно при наличии факторов риска инфицирования резистентными к АБП штаммами; внелегочные очаги инфекции; нерациональная эмпирическая АБТ.

У пациентов с медленно разрешающейся / неразрешающейся ВП, помимо поиска потенциальных причин неэффективности лечения, проводится дифференциальная диагностика с другими инфекционными и неинфекционными заболеваниями, которые могут протекать под маской ТВП (в первую очередь – туберкулез легких, злокачественные новообразования, ТЭЛА). (табл. 17).

Таблица 17
Неинфекционные причины очагово-инфильтративных изменений в легких

Новообразования:
<ul style="list-style-type: none"> • первичный рак легкого (особенно т. н. пневмоническая форма бронхоалоальвеолярного рака) • эндобронхиальные метастазы • аденома бронха • лимфома
ТЭЛА и инфаркт легкого
Иммунopatологические заболевания:
<ul style="list-style-type: none"> • системные васкулиты • волчаночный пневмонит • аллергический бронхолегочный аспергиллез • облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией • идиопатический легочный фиброз • эозинофильная пневмония • бронхоцентрический гранулематоз
Прочие заболевания / патологические состояния:
<ul style="list-style-type: none"> • хроническая сердечная недостаточность • лекарственная (токсическая) пневмопатия • аспирация инородного тела • саркоидоз • легочный альвеолярный протеиноз • липоидная пневмония • округлый ателектаз

Профилактика ТВП

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

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

- пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной (ХОБЛ, эмфизема, БА), сердечно-сосудистой систем, СД, хроническими заболеваниями печени (включая цирроз), хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, алкоголизмом, кохлеарными имплантатами, ликвореей, функциональной или органической аспленией (серповидно-клеточная анемия, спленэктомия);
- больные с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, иммуносупрессивная терапия и т. п.);
- лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа;
- курильщики.

Иммунокомпрометированные пациенты старше 50 лет, в т. ч. лица с хронической почечной недостаточностью и нефротическим синдромом, анатомической или функциональной аспленией, ликворными шунтами, кохлеарными имплантатами должны быть первоначально вакцинированы однократно

конъюгированной, а затем (не ранее чем через 8 нед.) полисахаридной пневмококковой вакциной. Если пациенты с указанными факторами риска ранее получали полисахаридную вакцину, им рекомендуется введение конъюгированной вакцины (не ранее чем через 12 мес. с момента последней вакцинации).

Если вакцинация полисахаридной пневмококковой вакциной проводилась до 65 лет, то в возрасте 65 лет (или не ранее чем через 5 лет с момента введения 1-й дозы вакцины) пациентам с факторами риска инвазивных пневмококковых инфекций рекомендуется ревакцинация.

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

- пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, СД, заболеваниями почек, гемоглобинопатиями;
- лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа;
- беременные (II или III триместры) в период сезонного подъема заболеваемости.

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

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

При наличии показаний обе вакцины (пневмококковая и гриппозная) могут вводиться одновременно без увеличения частоты НЛР или снижения иммунного ответа.

Приложение 1

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

I. Шкала PORT (PSI) [1]

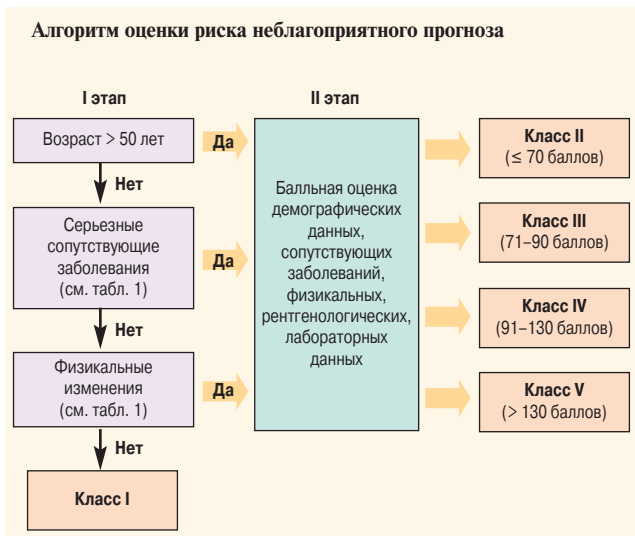


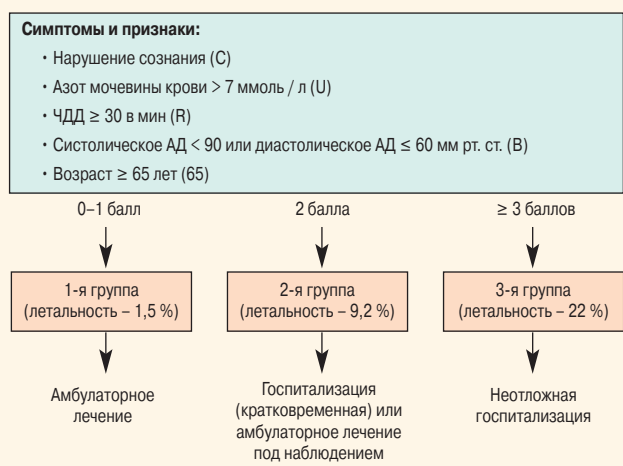
Таблица 1.1S
Оценка факторов риска неблагоприятного прогноза, баллы

Параметр	Балл
Демографические характеристики:	
• мужчина	Возраст (годы)
• женщина	Возраст (годы) – 10
• пребывание в доме престарелых / учреждении длительного ухода	+ 10
Сопутствующие заболевания:	
• злокачественное новообразование	+ 30
• серьезные хронические заболевания печени	+ 20
• застойная сердечная недостаточность	+ 10
• цереброваскулярные заболевания	+ 10
• серьезные хронические заболевания почек	+ 10
Физикальные признаки:	
• нарушение сознания	+ 20
• частота дыхания ≥ 30 в минуту	+ 20
• САД < 90 мм рт. ст.	+ 20
• температура < 35 или ≥ 40 °C	+ 15
• пульс ≥ 125 в минуту	+ 10
Лабораторные и рентгенологические данные:	
• рН артериальной крови $< 7,35$	+ 30
• мочевина сыворотки крови $> 10,7$ ммоль / л	+ 20
• натрий сыворотки крови < 130 ммоль / л	+ 20

- глюкоза сыворотки крови > 14 ммоль / л + 10
- гематокрит < 30 % + 10
- $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. или $SaO_2 < 90$ % + 10
- плевральный выпот + 10

II. Шкалы CURB/CRB-65 [2]

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



2. Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза и выбора места лечения при ВП по шкале CRB-65

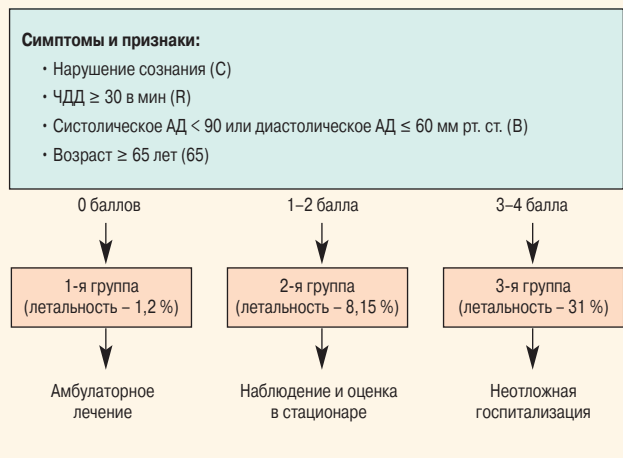


Таблица 1.2S
Классы риска и клинический профиль больных ВП

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

Шкалы SMART-COP / SMRT-CO [3]

Таблица 1.3S
Параметры оценки по шкалам SMART-COP / SMRT-CO

Значение показателя	Баллы
S САД < 90 мм рт. ст.	2
M Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки	1
A Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г / дл*	1
R ЧДД ≥ 25 в минуту в возрасте ≤ 50 лет и ≥ 30 в минуту в возрасте старше 50 лет	1
T ЧСС ≥ 125 в минуту	1
C Нарушение сознания	1
O Оксигенация:	2
PaO ₂ * < 70 мм рт. ст. или SpO ₂ < 94 % или PaO ₂ / FiO ₂ < 333 в возрасте ≤ 50 лет	
PaO ₂ * < 60 мм рт. ст. или SpO ₂ < 90 % или PaO ₂ / FiO ₂ < 250 в возрасте > 50 лет	
P pH* артериальной крови < 7,35	2
Общее число баллов	

Примечание: * – не оцениваются в шкале SMRT-CO.

Таблица 1.4S
Интерпретация SMART-COP

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

Таблица 1.5S
Интерпретация SMRT-CO

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

Таблица 1.6S
Шкала SOFA (обследование при органной недостаточности, связанной с сепсисом)

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

Примечание: здесь и в табл. 1.7S: ШКГ – шкала ком Глазго; АД_{ср.} – среднее артериальное давление; * – введение препаратов ≥ 1 ч в дозировке мкг / кг в минуту.

Таблица 1.7S
Интегральная система оценки тяжести состояния больных для общих ОРТ APACHE II

Показатель	Наихудший показатель	Балл	Значение								
			+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Температура (внутренняя), °C			≥ 41	39,0–40,9	–	38,5–38,9	36,0–38,4	34,0–35,9	32,0–33,9	30,0–31,9	≤ 29,9
АД _{ср.} = (2 × ДАД + САД) / 3			≥ 160	130–159	110–129	–	70–109	–	50–69	–	≤ 49
ЧСС, в минуту			≥ 180	140–179	110–139	–	70–109	–	55–69	40–54	≤ 39

Продолжение табл. 1.7S на с. 45

Продолжение табл. 1.7S. Начало см. на с. 44

Показатель	Наихудший показатель	Балл	Значение								
			+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
ЧДД, в минуту			≥ 50	35–49	–	25–34	12–24	10–11	6–9	–	≤ 5
Оксигенация, мм рт. ст.:											
A. FiO ₂ ≥ 50%, то A–a DO ₂ = (FiO ₂ × 713) – PaCO ₂ – PaO ₂	A–a DO ₂ _____		≥ 500	350–499	200–349	–	< 200	61–70	–	55–60	< 55
или											
B. FiO ₂ < 50%; писать только PaO ₂	PaO ₂ _____		> 70								
pH артериальной крови (АГК)			≥ 7,7	7,60–7,69	–	7,50–7,59	7,33–7,49	–	7,25–7,32	7,15–7,24	< 7,15
или											
HCO ₃ -сыворотки (ммоль / л) (при отсутствии показателей АГК)			≥ 52	41,0–51,9		32,0–40,9	22,0–31,9		18,0–21,9	15,0–17,9	< 15,0
Na ⁺ сыворотки, ммоль/л			≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149	–	120–129	111–119	≤ 110
K ⁺ сыворотки, ммоль / л			≥ 7	6,0–6,9	–	5,5–5,9	3,5–5,4	3,0–3,4	2,5–2,9	–	< 2,5
			4	3	2	1	0	1	2	3	4
Креатинин сыворотки, мг / 100 мл			≥ 3,5	2,0–3,4	1,5–1,9	–	0,6–1,4	–	< 0,6	–	–
Гематокрит, %			≥ 60	–	50,0–59,9	46,0–49,9	30,0–45,9	–	20,0–29,9	–	< 20
Лейкоциты, 1000 / мм ³			≥ 40	–	20,0–39,9	15,0–19,9	3,0–14,9	–	1,0–2,9	–	< 1
Всего											
						ШКГ			APACHE II		
A. Открывание глаз:	C. Вербальная функция (без интубации):	Возраст, годы	Балл	Имеются ли у больного какие-либо из перечисленных заболеваний?				APS, баллы _____			
4 – произвольное	5 – ориентирован и способен поддержать беседу	≤ 44	0	Печень: цирроз с портальной гипертензией или энцефалопатия?							
3 – на обращенную речь	4 – дезориентирован, может говорить	45–54	2	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>				Возраст, баллы _____			
2 – на болевой стимул	3 – бессвязная речь	55–64	3	ССС: IV класс по Нью-Йоркской классификации							
1 – отсутствует	2 – нечленораздельные звуки	65–74	5	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>				Хронические заболевания, баллы _____			
	1 – реакция отсутствует	≥ 75	6	Легкие: хронические обструктивные или рестриктивные заболевания или хроническая гипоксемия, гиперкапния или полицитемия, легочная гипертензия, ЛАД > 40 мм рт. ст.							
B. Двигательная реакция:				Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>				Всего APACHE II _____			
				или							
6 – выполняет команды	C. Вербальная функция (интубированные больные):	Почки: хронический перитонеальный или гемодиализ									
5 – целенаправленная на болевой раздражитель	5 – вероятно, способен говорить	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>									
4 – нецеленаправленная на болевой раздражитель	3 – сомнительная способность	Иммунная система – иммунодефицитные состояния									
3 – тоническое сгибание на болевой раздражитель		Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>									
2 – тоническое разгибание на болевой раздражитель	1 – нет реакции	При любом положительном ответе к общему числу баллов необходимо добавить: 5 баллов – для неоперированных больных и для пациентов после экстренных операций 2 балла – для больных после плановых операций									
1 – отсутствует											
ШКГ = A + B + C = _____											
Оценка состояния нервной системы = 15–ШКГ= _____						0 баллов – при всех отрицательных ответах					
Оценка острых физиологических изменений (APS) = сумма баллов состояния различных систем + оценка состояния нервной системы, APS, баллы _____			Возраст, баллы _____			Хронические заболевания, баллы _____					

Примечание: A–a DO₂ – альвеолярно-артериальный градиент PaO₂; СССР – сердечно-сосудистая система; ЛАД – легочное артериальное давление.

Приложение 2

Правила получения клинического материала для микробиологического исследования при ТВП

Правила получения венозной крови для культурального исследования

1. Для сбора крови используются специальные герметично закрывающиеся стеклянные флаконы или флаконы из ударопрочного автоклавируемого пластика 2 видов, содержащие питательную среду (для выявления аэробов и анаэробов).
2. С целью бактериологического исследования до АБТ забираются 2 образца венозной крови с интервалом 20–30 мин из разных периферических вен – например, левой и правой локтевых вен. Один образец помещается во флакон для выделения аэробов, другой – для выделения анаэробов.
3. Объем крови при каждой венепункции должен составлять ≥ 10 мл.
4. До момента транспортировки образец вместе с направлением хранится при комнатной температуре или в термостате. Необходимо стремиться к тому, чтобы время доставки образца в лабораторию не превышало 2 ч.

При получении образцов крови необходимо соблюдать последовательность действий:

- Произвести дезинфекцию кожи в месте венепункции циркулярными движениями от центра к периферии дважды 70%-ным раствором спирта или 1–2%-ным раствором йода.
- Дождаться полного высыхания дезинфектанта. Не касаться места венепункции после обработки кожи.
- Произвести получение крови шприцем и асептически перенести ее во флакон с транспортной средой непосредственно через резиновую пробку.
- Удалить оставшийся йод с поверхности кожи после венепункции, чтобы избежать ожога.

Правила получения свободно отделяемой мокроты для культурального исследования

1. Для сбора мокроты используются стерильные герметично закрывающиеся пластиковые контейнеры.
2. Перед сбором мокроты пациенту следует тщательно прополоскать рот кипяченой водой. Если мокрота собирается утром – лучше собирать ее натощак.
3. Пациент должен хорошо откашляться и собрать отделяемое из нижних дыхательных путей (не слюну!) в стерильный контейнер.
4. Продолжительность хранения мокроты при комнатной температуре не должна превышать 2 ч. При невозможности доставки в указанный срок образец может храниться в холодильнике при температуре 4–8 °С до 24 ч.
5. Для облегчения процедуры сбора мокроты и повышения качества образца используются памятки для пациентов.

Для получения индуцированной мокроты используются следующие приемы:

- дренажные положения (постуральный дренаж);
- дыхательная гимнастика;
- вибрационный массаж грудной клетки;
- ультразвуковые ингаляции в течение 15–20 мин с использованием гипертонического раствора хлорида натрия в 3–7%-ной концентрации. У больных БА ингаляции должны проводиться с осторожностью; для предупреждения бронхоспазма целесообразно предварительно провести ингаляцию 200–400 мкг сальбутамола.

Правила получения трахеального аспирата для культурального исследования

- Для получения трахеального аспирата используется система для сбора содержимого трахеобронхиального дерева через эндотрахеальную трубку. С этой целью стерильный катетер вакуум-аспиратора соединяется с клапанным вакуум-контролем с заглушкой на системе, другой конец системы подсоединяется к эндотрахеальной трубке.
- Включается вакуум-аспиратор и в пробирку системы собирается содержимое трахеобронхиального дерева в количестве ≥ 1 мл. Время сбора трахеального аспирата не должно превышать 5–10 с.
- От системы отсоединяются аспиратор, эндотрахеальная трубка, снимается крышка со встроенными катетерами, пробирка закрывается дополнительной завинчивающейся крышкой.
- Продолжительность хранения трахеального аспирата при комнатной температуре не должна превышать 2 ч. При невозможности доставки в указанный срок образец может храниться в холодильнике при температуре 4–8 °С до 24 ч.

Правила получения плевральной жидкости для культурального исследования

1. Очистить выбранный участок кожи 70%-ным этиловым спиртом; продезинфицировать его 1–2%-ным раствором йода; избыток йода удалить марлевой салфеткой, смоченной 70%-ным спиртом во избежание ожога кожи пациента.
2. С тщательным соблюдением правил асептики выполняется чрескожная аспирация для получения пробы плевральной жидкости.
3. Из шприца удаляются любые пузырьки воздуха и проба немедленно переносится в стерильный пластиковый контейнер, который плотно закрывается крышкой.

4. Продолжительность хранения плеврального пунктата при комнатной температуре не должна превышать 2 ч. При невозможности доставки в указанный срок образец может храниться в холодильнике при температуре 4–8 °С до 24 ч.

Правила получения респираторных мазков для обследования на грипп методом ПЦР

1. Перед процедурой в течение 6 ч нельзя использовать медикаменты, орошающие носоглотку или ротоглотку, а также препараты для рассасывания во рту.
2. Мазки у пациента берутся 2 разными зондами сначала со слизистой нижнего носового хода, а затем из ротоглотки, при этом концы зондов с тампонами после взятия мазков последовательно помещаются в 1 пробирку объемом 1,5–2,0 мл с 0,5 мл транспортной среды.
3. При получении респираторного мазка со слизистой носоглотки, если полость носа заполнена слизью, пациенту рекомендуется высморкаться.
4. Сухой стерильный зонд из полистирола с вязким тампоном или назофарингеальный велюр-тампон на пластиковом аппликаторе вводится легким движением по наружной стенке носа на глубину 2–3 см до нижней раковины, слегка опускается книзу, вводится в нижний носовой ход под нижнюю носовую раковину, делается вращательное движение и удаляется вдоль наружной стенки носа. Общая глубина введения зонда

должна составлять примерно половину расстояния от ноздри до ушного отверстия (5 см).

5. После получения материала конец зонда с тампоном опускается на глубину 1 см в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой, конец зонда, придерживаемый крышечкой пробирки, отламывается. Пробирка герметично закрывается.
6. Для получения респираторного мазка из ротоглотки необходимо предварительно прополоскать полость рта кипяченой водой комнатной температуры.
7. Мазки из ротоглотки берутся сухим стерильным зондом из полистирола с вязким тампоном вращательными движениями с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки, при этом язык пациента аккуратно прижимается шпателем.
8. После получения материала рабочая часть зонда с тампоном помещается в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой и зондом с мазком из носоглотки. Конец зонда с тампоном (1 см), придерживаемый крышечкой пробирки с расчетом, чтобы он позволил плотно закрыть пробирку, отламывается.
9. Транспортировка образца в лабораторию осуществляется в течение 2 ч при комнатной температуре. Допускается хранение образца в течение 3 суток при температуре 2–8 °С.

Приложение 3

Таблица 3.1S

Режимы дозирования АМП для лечения ТВП у взрослых

Название АМП	Режим дозирования
Бензилпенициллин	2 млн ЕД внутривенно каждые 4 ч
Ампициллин	2,0 г внутривенно каждые 6 ч
Амоксициллин / клавуланат	1,2 г внутривенно каждые 6–8 ч
Ампициллин / сульбактам	1,5 г внутривенно, внутримышечно каждые 6–8 ч
Пиперациллин / тазобактам	2,25–4,5 г внутривенно каждые 6–8 ч
Оксациллин	2,0 г внутривенно каждые 6 ч
Цефотаксим	1,0–2,0 г внутривенно каждые 6–8 ч
Цефтриаксон	1,0–2,0 г внутривенно каждые 24 ч
Цефтазидим	2,0 г внутривенно каждые 8 ч
Цефепим	2,0 г внутривенно каждые 8–12 ч
Цефтаролин	0,6 г внутривенно каждые 12 ч
Цефоперазон / сульбактам	2 / 2 г внутривенно каждые 12 ч
Имипенем / циластатин	0,5 г внутривенно каждые 6 ч или 1 г внутривенно каждые 8 ч
Меропенем	1–2 г внутривенно каждые 8 ч
Эртапенем	1 г внутривенно каждые 24 ч
Кларитромицин	0,5 г внутривенно каждые 12 ч

Название АМП	Режим дозирования
Азитромицин	0,5 г внутривенно каждые 24 ч
Доксициклин	0,1 г внутривенно каждые 12 ч
Клиндамицин	0,6 г внутривенно каждые 8 ч
Амикацин	15–20 мг / кг в сутки внутривенно каждые 24 ч
Гентамицин	4–5 мг / кг в сутки внутривенно каждые 24 ч
Тобрамицин	3–5 мг / кг в сутки внутривенно каждые 24 ч
Моксифлоксацин	0,4 г внутривенно каждые 24 ч
Левифлоксацин	0,5 г внутривенно каждые 12–24 ч
Ципрофлоксацин	0,6 г внутривенно каждые 12 ч или 0,4 г внутривенно каждые 8 ч
Офлоксацин	0,4 г внутривенно каждые 12 ч
Ванкомицин	15–20 мг / кг внутривенно каждые 12 ч
Линезолид	0,6 г внутривенно каждые 12 ч
Рифампицин	0,6 г внутривенно каждые 24 ч
Осетамивир	0,075 г внутрь каждые 12 ч*
Занамивир	10 мг ингаляционно каждые 12 ч

Примечание: * – доза может быть увеличена до 0,15 мг 2 раза в день, однако убедительных преимуществ такого режима дозирования на данный момент не получено.

Список сокращений

АБП – антибактериальный препарат
 АБТ – антибактериальная терапия
 АГК – артериальные газы крови
 АМП – антимикробный препарат
 АПС – активированный протеин С
 БА – бронхиальная астма
 БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
 БЛРС – β -лактамазы расширенного спектра
 ВП – внебольничная пневмония
 ГКС – глюкокортикостероиды
 ГКСФ – гранулоцит-колониестимулирующий фактор
 ГМКСФ – гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор
 ДАД – диастолическое артериальное давление
 ДН – дыхательная недостаточность
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 КТ – компьютерная томография
 ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
 ЛС – лекарственное средство
 МПК – минимальная подавляющая концентрация
 НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
 НЛР – нежелательная лекарственная реакция
 ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 ПОН – полиорганная недостаточность
 ПРП – пенициллинрезистентный *S. pneumoniae*
 ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЧП – пенициллинчувствительный *S. pneumoniae*
 РКИ – рандомизированное клиническое исследование
 РС-вирус – риносинцитиальный вирус
 САД – систолическое артериальное давление
 СВР – системная воспалительная реакция
 сГКС – системные глюкокортикостероиды
 СД – сахарный диабет
 ССВО – синдром системного воспалительного ответа
 СШ – септический шок
 ТВП – тяжелая внебольничная пневмония
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ЧДД – частота дыхательных движений
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
 ACCP – *American College of Chest Physicians*
 CLSI – Институт клинических и лабораторных стандартов США
 FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода
 Ig – иммуноглобулин
 IL – интерлейкин
 MRSA – метициллинрезистентный *S. aureus*
 MSSA – метициллинчувствительный *S. aureus*
 PaO₂ – парциальное давление кислорода
 PEEP – положительное давление на выдохе
 SCCM – *The Society of Critical Care Medicine*
 SpO₂ – сатурация кислородом

Информация об авторах

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., академик РАН, профессор, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Синопальников Александр Игоревич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России, вице-президент МАКМАХ; тел.: (916) 634-65-52; e-mail: aisyn@list.ru

Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., профессор, директор научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия" Минздрава России, президент МАКМАХ; тел.: (481) 245-06-02; e-mail: roman@antibiotic.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе, зав. клиническим отделом ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Тюрин Игорь Евгеньевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и медицинской физики ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава России; тел.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com

Руднов Владимир Александрович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГОУ ВПО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель службы анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО "Свердловский областной онкологический диспансер", вице-президент МАКМАХ; тел.: (922) 203-34-55; e-mail: vrudnov@mail.ru

Рачина Светлана Александровна – д. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия" Минздрава России, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия" Минздрава России; тел.: (4812) 61-13-01; e-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru

Фесенко Оксана Вадимовна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" Минздрава России; тел.: (495) 400-25-71; e-mail: ofessenko@mail.ru

Поступила 02.07.14
 © Коллектив авторов
УДК 616.24-002-053.8