

А.И. Синопальников<sup>1</sup>, С.Ю. Чикина<sup>2</sup>, А.Г. Чучалин<sup>2</sup>

## Внебольничная пневмония у взрослых: современные подходы к диагностике, антибактериальной терапии и профилактике (по материалам согласительных рекомендаций Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества, 2007\*)

1 – Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва;

2 – ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

*A.I. Sinopalnikov, S.Yu. Chikina, A.G. Chuchalin*

## Current approach to diagnosis, antibacterial therapy and prevention of community-acquired pneumonia in adults (on the basis of Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of community-acquired pneumonia in adults, 2007)

Проблема диагностики и лечения пневмонии и, в частности, внебольничной пневмонии (ВП) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современной интернологии. В желании оптимизировать необходимый перечень диагностических исследований и подходы к антибактериальной терапии при этом заболевании с начала 90-х гг. прошлого века едва ли не повсеместно стали создаваться и активно популяризоваться многочисленные клинические рекомендации по ведению больных ВП: в Северной Америке (рекомендации Канадского торакального общества, 1993 [1], Американского торакального общества, 1993, 2001 [2, 3], Центров по контролю и профилактике заболеваний, 2000 [4], Американского общества инфекционистов, 2000 [5], Канадского общества инфекционистов / Канадского торакального общества, 2000 [6]); в Латинской Америке (рекомендации Торакального общества Латинской Америки, 2001 [7]); в Южной Африке (рекомендации Южноафриканского пульмонологического общества и исследовательской группы по изучению антибиотиков, 1996 [8], Южноафриканского торакального общества, 2007 [9]); в Европе (рекомендации Британского торакального общества, 1993, 2001, 2004 [10–12], Европейского респираторного общества, 1998 [13], Испанского торакального общества, 1997 [14], Немецкого респираторного общества / Немецкого общества химиотерапии *Paul Erlich*, 2000 [15], Французского общества инфекционистов, 2001 [16], Европейского общества клинических микробиологов и инфекционистов / Европейского респираторного общества, 2005 [17]); в Азии

(рекомендации рабочей группы Саудовской Аравии по изучению внебольничной пневмонии, 2002 [18], Японского респираторного общества, 2000 [19], Филиппинского общества микробиологов и инфекционистов, 1998 [20], рекомендации Медицинского университета и Главного госпиталя Гонконга, 2001 [21], рекомендации Медицинской академии Сингапура, 2000 [22]); в Австралии (Австралийские терапевтические рекомендации, 2000 [23]). В этом ряду следует упомянуть и согласительные рекомендации Российского респираторного общества (РРО) и Межрегиональной ассоциации клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), опубликованные в 2003 г. и 2006 г. [24, 25].

Поначалу подобные рекомендации, встреченные с энтузиазмом, вызвали оживленные дискуссии о роли и месте самих рекомендаций в практической деятельности врача. Однако со временем споры уступили место убежденности в том, что приверженность рекомендациям минимизирует стоимость лечения, сокращает сроки госпитализации и способствует снижению летальности. Очевидным при этом представлялось и то, что подобные рекомендации являются лишь отправной точкой, оставляя известную свободу действий практикующему врачу. Впрочем, последнее не следует истолковывать превратно, а под свободой действий предлагается понимать лишь разумную инициативу, основывающуюся на результатах современных хорошо организованных контролируемых исследований.

В последние годы в стремлении преодолеть существующие противоречия в подходах к диагностике

\* Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin. Infect. Dis. 2007; 44 (suppl. 2): S27–S72.

и лечению больных ВП наметилась тенденция к созданию согласительных рекомендаций, в подготовке которых участвуют эксперты различных научно-практических обществ. Весьма интересным примером такого подхода явились опубликованные в начале 2007 г. клинические рекомендации Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества. Данные рекомендации предназначены, в первую очередь, для врачей неотложной медицинской помощи, врачей стационаров и врачей первичного звена. Однако оценка большого объема литературы позволяет предположить, что они также могут оказаться полезными для пульмонологов и врачей других специальностей.

### Решение о месте лечения

Почти все основные решения относительно ведения больных ВП, включая диагностику и лечение, "вращаются" вокруг первоначальной оценки тяжести заболевания. Вот почему обсуждаемые рекомендации рассматривают этот вопрос в первую очередь. Решение этого вопроса напрямую связано с выбором места лечения пациента — на дому, в общей палате стационара или в отделении интенсивной терапии (ОИТ). При этом следует учитывать, что стоимость стационарного лечения больного ВП в 25 раз превышает стоимость лечения больного ВП в амбулаторных условиях и составляет основную часть ежегодных затрат на ведение данной категории пациентов в США — 8,4–10,0 млрд долл. Другие причины отказа от необоснованных госпитализаций заключаются в том, что пациенты с низким риском летального исхода, получающие лечение в амбулаторных условиях, быстрее возвращаются к нормальной активности, чем госпитализированные больные, и 80 % больных ВП предпочитают лечиться на дому. Госпитализации также увеличивают риск тромбэмболических осложнений и суперинфекции более вирулентными и лекарственноустойчивыми нозкомиальными патогенами.

Для отбора больных ВП, которые могут лечиться амбулаторно, рекомендуется использовать шкалы определения тяжести ВП, такие как CURB-65<sup>1)</sup> (спутанность сознания, мочевины крови, частота

дыхания, низкое артериальное давление, возраст  $\geq 65$  лет) либо *Pneumonia Severe Index* – PSI (сильная рекомендация; уровень доказательности I – табл. 1).

Существенные различия в частоте госпитализаций больных ВП между отдельными лечебно-диагностическими учреждениями хорошо известны. Врачи часто переоценивают тяжесть течения заболевания и направляют в стационар большее число больных с низким риском летального исхода. В связи с потребностью в объективных критериях выбора места лечения предпринимались многочисленные попытки исследователей разработать такие критерии. Наиболее интересными из них оказались шкала PSI и критерии Британского торакального общества (CURB-65).

Критерии PSI основаны на результатах изучения исходов ВП 2 когорт, состоящих из 14 199 и 38 039 госпитализированных больных, для которых эти критерии разрабатывались и валидировались, а также 2 287 больных, которые лечились как на дому, так и в стационаре. Согласно шкале PSI больных ВП можно отнести к одному из 5 классов риска летального исхода; прогностическая ценность данного подхода в оценке вероятности летального исхода в последующем была подтверждена результатами многочисленных исследований. Соответственно предполагаемому уровню летальности больные ВП I и II классов риска должны лечиться амбулаторно, больные III класса могут лечиться как на дому, так и быть госпитализированы на короткое время; больные же, относящиеся к IV и V классам риска, должны лечиться в стационаре (табл. 2, 3).

Свидетельством высокой прогностической ценности шкалы PSI явились результаты недавнего исследования в 32 стационарах США с разным уровнем применения клинических рекомендаций (низким, умеренным и высоким), в которых помимо решения вопроса о необходимости госпитализации использовались рекомендации по антибактериальной терапии, своевременности введения первой дозы антибиотика, оценке сатурации кислородом и посевам крови у госпитализированных больных. В стационарах с умеренным и высоким уровнем использования рекомендаций большее число больных

Таблица 1  
Уровни доказательности

| Уровень доказательности | Определение  |
|-------------------------|--|
| Уровень I (высокий)     | Доказательства получены в хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследованиях  |
| Уровень II (умеренный)  | Доказательства получены в хорошо спланированных контролируемых исследованиях без рандомизации (в т. ч. когортных, выборках больных и исследованиях "случай–контроль"). Уровень II также включает в себя любые крупные серии случаев, в которых выполнен систематический анализ паттернов заболевания и / или микробной этиологии, а также результаты новых видов лечения, полученные в нерандомизированных исследованиях |
| Уровень III (низкий)    | Исследование отдельных случаев и мнение экспертов. В некоторых исследованиях рекомендации по лечению разработаны по данным чувствительности к антибиотикам без клинических наблюдений  |

<sup>1)</sup> *Confusion* – нарушение сознания, оцениваемые с помощью стандартизованного опросника; *Urea* – уровень азота мочевины в крови  $> 7,0$  ммоль/л, *Respiratory rate* – частота дыхания  $\geq 30$  в 1 мин; *Blood pressure* – диастолическое или систолическое артериальное давление  $\leq 60$  мм рт. ст. и  $< 90$  мм рт. ст. соответственно; 65 – возраст  $\geq 65$  лет (*BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults – 2004 update*. [www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk)).

**Таблица 2**  
**Прогностическая оценка исхода ВП**  
**в баллах – шкала PSI**

| Характеристики больного                         | Оценка в баллах     |
|---|---------------------|
| <b>Демографические факторы</b>                  |                     |
| Возраст мужчины                                 | возраст (годы)      |
| Возраст женщины                                 | возраст (годы) – 10 |
| Обитатель дома престарелых                      | + 10                |
| <b>Сопутствующие заболевания</b>                |                     |
| Злокачественные новообразования                 | + 30                |
| Заболевания печени                              | + 20                |
| Застойная сердечная недостаточность             | + 10                |
| Цереброваскулярные заболевания                  | + 10                |
| Заболевания почек                               | + 10                |
| <b>Объективные признаки</b>                     |                     |
| Нарушение сознания                              | + 20                |
| Тахипноэ ≥ 30 в 1 мин                           | + 20                |
| Гипотензия (АД систолическое) < 90 мм рт. ст.   | + 20                |
| Гипотермия (≤ 35,0 °С) или гипертермия ≥ 40 °С) | + 15                |
| Тахикардия ≥ 125 в 1 мин                        | + 10                |
| Плевральный выпот                               | + 10                |
| <b>Лабораторные признаки</b>                    |                     |
| pH < 7,35                                       | + 30                |
| Остаточный азот мочевины > 10,7 ммоль/л         | + 20                |
| Na <sup>+</sup> < 130 мэкв/л                    | + 20                |
| Глюкоза > 13,9 ммоль/л                          | + 10                |
| Hct < 30 %                                      | + 10                |
| PaO <sub>2</sub> < 60 мм рт. ст.                | + 10                |

Примечание: адаптировано из Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 243–250. В рубрике "Злокачественные новообразования" учитываются случаи опухолевых заболеваний, манифестирующих активным течением или диагностированных в течение последнего года, исключая базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи; в рубрике "Заболевания печени" – случаи клинически и / или гистологически диагностированного цирроза печени и хронического активного гепатита; в рубрике "Застойная сердечная недостаточность" – случаи застойной сердечной недостаточности вследствие систолической или диастолической дисфункции левого желудочка, документированные данными анамнеза, объективного обследования, результатами рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии, скintiграфии миокарда или вентрикулографии; в рубрике "Цереброваскулярные заболевания" – случаи переносимых инсульта, транзиторной ишемической атаки или документированные компьютерной или магнитно-резонансной томограммой головного мозга остаточные явления после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения; в рубрике "Заболевания почек" – случаи анамнестически подтвержденных хронических заболеваний почек или повышенной концентрации креатинина / остаточного азота мочевины в сыворотке крови.

ВП с низким риском неблагоприятного исхода заболевания лечились амбулаторно, и антибактериальная терапия больше соответствовала рекомендациям. При этом не было выявлено различий в частоте летальных исходов и госпитализаций, продолжительности временной нетрудоспособности и удовлетворенности пациентов лечением.

Первоначально разработанные критерии BTS (1987 г.) по оценке прогноза ВП впоследствии неоднократно модифицировались. В исходном исследовании риск летальности повышался в 21 раз, если

**Таблица 3**  
**Классы риска исхода ВП – шкала PSI**

| Классы риска | Баллы  | Прогнозируемая летальность, % | Место лечения          |
|--------------|--------|-------------------------------|------------------------|
| I            | *      | 0,1                           | На дому                |
| II           | ≤ 70   | 0,6                           | На дому                |
| III          | 71–90  | 2,8                           | На дому / в стационаре |
| IV           | 91–130 | 8,2                           | В стационаре           |
| V            | > 130  | 29,2                          | В стационаре           |

Примечание: адаптировано из Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N. Engl. J. Med. 1997; 336: 243–250; \* – отсутствие предикторов неблагоприятного исхода.

пациент в момент госпитализации имел хотя бы 2 из 3 учитываемых состояний / параметров: тахипное, диастолическую гипотензию, повышение уровня мочевины в крови. Эти критерии хорошо "работали", за исключением больных с сопутствующей почечной недостаточностью и лиц пожилого возраста.

Одна из последних модификаций критериев BTS включает в себя 5 легко оцениваемых параметров. Многовариантный анализ 1 068 больных позволил выделить следующие индикаторы неблагоприятного исхода заболевания: спутанность сознания (оценка осуществляется с помощью специфического ментального теста<sup>2)</sup> или констатации факта дезориентации пациента в месте, времени или собственной личности); уровень мочевины крови > 7 ммоль/л (20 мг/дл); частота дыхания ≥ 30 в 1 мин; низкое артериальное давление (систолическое < 90 мм рт. ст. или диастолическое ≤ 60 мм рт. ст.) и возраст ≥ 65 лет. В когортах, в которых эти критерии разрабатывались и валидировались, 30-дневная летальность среди больных с отсутствием, 1 и 2 факторами риска неблагоприятного исхода составила 0,7; 2,1 и 9,2 % соответственно. При наличии 3, 4 и 5 факторов риска прогнозируемая 30-дневная летальность возрастала до 14,5; 40 и 57 % соответственно. В соответствии с полученными данными при суммарной оценке пациента по шкале CURB-65, составляющей 0–1 балл, предлагается проводить лечение в амбулаторных условиях; при наличии 2 факторов риска (2 балла) – в условиях отделений общего профиля; при наличии ≥ 3 факторов риска (≥ 3 баллов) – в ОИТ.

Существует и упрощенная версия этой шкалы – CRB-65, не требующая исследования уровня мочевины крови, что позволяет врачам первичного звена использовать ее, не прибегая к помощи лабораторной диагностики.

Применение приведенных выше шкал оценки прогноза и выбора места лечения может уменьшить количество больных, госпитализированных по

<sup>2</sup> Краткая шкала оценки сознания (по Quereshi K., Hodkinson H. Evaluation of ten-question mental test in the institutionalized elderly. Age Aging 1974; 3: 152–157 с изменениями Л.С. Страчунского. Антимикробная терапия внебольничной пневмонии в условиях поликлиники. В кн. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е. (ред). Пневмония. М.: Экономика и информатика; 2002. 343. Вопросы, которые задают пациенту: 1) возраст; 2) дата рождения; 3) время (в пределах часа); 4) год; 5) название стационара; 6) способность узнавать 2 человек (например, врача, медицинскую сестру); 7) адрес; 8) дата начала Великой Отечественной войны; 9) фамилия Президента РФ; 10) обратный счет от 20 до 1. Правильный ответ оценивается как 1 балл; сумма ≤ 8 баллов свидетельствует о нарушении сознания.

поводу ВП. Неизвестно, какая из шкал — PSI или CURB-65 / CRB-65 — лучше, поскольку до настоящего времени не было проведено ни одного рандомизированного исследования по сравнительной оценке их прогностической ценности. При анализе одной и той же популяции применение шкалы PSI позволяет отнести несколько больший процент больных ВП к категории пациентов с низким риском неблагоприятного исхода по сравнению со шкалами CURB-65 и CRB-65. Однако 30-дневная летальность среди больных, отнесенных к группам низкого риска, оказывается минимальной и близкой, независимо от того, какая шкала использовалась.

При оценке всех *pro* и *contra* сравниваемых шкал следует учитывать тот факт, что PSI включает в себя 20 различных параметров, в связи с чем врачу необходимо иметь перед глазами перечень этих показателей, что ограничивает ее использование в загруженном работой приемном отделении стационара. Напротив, критерии CURB-65 / CRB-65 легко запоминаются. Однако шкала CURB-65 / CRB-65, в отличие от шкалы PSI, не исследовалась широко, особенно среди других категорий больных (например, из малоимущих слоев городского населения), и не изучалась целенаправленно как инструмент снижения частоты госпитализаций. В хорошо оснащенных приемных отделениях (как персоналом, так и технически) опыт работы с PSI дает преимущество при скрининге больных, которые могут лечиться амбулаторно.

Прогностические шкалы всегда должны дополняться врачебной оценкой различных субъективных факторов, в т. ч. способности пациента принимать пероральные лекарственные средства, а также возможности его ведения в амбулаторных условиях (сильная рекомендация; уровень доказательности II).

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что определенные группы больных с низкими баллами по шкалам PSI или CURB-65 (т. е. с благоприятным прогнозом) нуждаются в госпитализации, в т. ч. в ОИТ. Здесь важно подчеркнуть, что обе эти шкалы зависят от ряда предположений. Одним из них является то, что основная причина направления в стационар больного ВП — повышенный риск неблагоприятного (летального) исхода заболевания. В действительности же это предположение не всегда оказывается обоснованным. Еще одно предположение — лабораторные и витальные параметры более стабильны во времени, нежели специфические признаки преходящего заболевания. Это также не всегда имеет место. Следовательно, динамическая оценка в течение нескольких часов наблюдения может дать более точную информацию, чем шкалы, оценивающие состояние больного в отдельно взятый момент времени. Таким образом, хотя привлекательность прогностических шкал для решения вопроса о госпитализации больного ВП очевидна, в вопросе о выборе места лечения полагаться только на них не следует.

Причины госпитализации больных ВП с низким риском летального исхода можно разделить на 4 группы: 1) осложнения пневмонии; 2) обострение / декомпенсация сопутствующих заболеваний; 3) невозможность приема лекарственных препаратов внутрь или амбулаторного ухода за больным; 4) многочисленные факторы риска, выходящие за пределы шкал и потому не учитываемые в конечной оценке прогноза.

Применение шкалы PSI в клинических исследованиях выявило ряд ее ограничений, которые можно распространить и на другие шкалы. Для использования в целях решения вопроса о госпитализации шкала PSI должна быть модифицирована. Так, в частности, снижение сатурации артериальной крови  $< 90\%$  или парциального напряжения кислорода в артериальной крови ( $\text{PaO}_2$ )  $< 60$  мм рт. ст., рассматриваемых как осложнение ВП, целесообразно учитывать в качестве самостоятельного показателя для госпитализации больных с I–III классами риска. Помимо больных, нуждающихся в госпитализации вследствие гипоксемии, исследования выявили больных с низкими классами по шкале PSI (I–III), которые нуждались в госпитализации в связи с развитием септического шока, декомпенсацией сопутствующей патологии, плевральным выпотом, невозможностью приема пероральных препаратов, социальными проблемами (необходимость в постороннем уходе, отсутствие сиделок), а также недостаточной эффективностью предшествующей антибактериальной терапии. Так, например, из 178 госпитализированных больных ВП с низким риском по шкале PSI у 106 (60 %) имел место как минимум 1 из этих факторов. Другими медицинскими и социально-экономическими проблемами, обуславливающими необходимость госпитализации, могут быть неукротимая рвота, наркомания, тяжелые психические заболевания, отсутствие постоянного места жительства, плохое общее состояние и когнитивные расстройства.

Использование шкалы PSI предполагает учет анамнестических данных, поскольку ряд сопутствующих заболеваний способны увеличить риск летального исхода; в противоположность этому, шкала CURB-65 не придает значения факту наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний / патологических состояний. Между тем ВП может способствовать обострению или декомпенсации таких заболеваний, как хроническая обструктивная болезнь легких, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, которые сами по себе могут обуславливать необходимость госпитализации. Так, например, в одном из исследований применение шкалы PSI позволило снизить частоту госпитализаций среди больных ВП с I–III классами риска с 58 % (в ретроспективно анализируемой контрольной группе) до 43 % (в основной группе больных, в отношении которых была предпринята соответствующая прогностическая оценка). При этом оказалось, что  $> 10\%$  больных основной группы были в последующем госпитализированы, в т. ч. несколько человек — по при-

чинам, не связанным с основным заболеванием (примечательно, что в контрольной группе подобные случаи "отсроченной" госпитализации не наблюдались).

Дихотомический характер большинства анализируемых параметров и весомый вклад возраста в итоговую балльную оценку по шкале PSI могут переоценить ее значимость при принятии решения о госпитализации. Например, ранее здоровый 25-летний пациент с артериальной гипотензией и тахикардией при отсутствии других прогностических факторов неблагоприятного исхода, перечисленных в PSI, будет отнесен ко II классу риска, тогда как 70-летний пациент с локализованным раком предстательной железы, выявленным 10 месяцами ранее, и не имеющий других медицинских проблем, будет отнесен к IV классу риска. Наконец, удовлетворенность больного лечением нередко оказывается ниже среди лечившихся амбулаторно. Этот факт заставляет предположить, что выгода от использования шкалы PSI может переоцениваться, и что врачи должны учитывать дополнительные факторы, не входящие в упомянутую шкалу, но в действительности способные обусловить неблагоприятный исход заболевания.

Для больных, имеющих по шкале CURB-65  $\geq 2$  баллов, обычно требуется более интенсивное лечение – госпитализация или при соответствующих обстоятельствах и возможностях организация интенсивного лечения на дому (рекомендация умеренной силы, уровень доказательности III).

Хотя шкалы PSI и CURB-65 оказывают весомую помощь в уменьшении числа необоснованных госпитализаций больных ВП с низким риском летального исхода, другая важная роль этих критериев состоит в возможном выявлении пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода, у которых госпитализация оптимизирует прогноз заболевания.

Эксперты Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества в итоге предпочли критерии CURB-65 ввиду простоты их применения, а также потому, что эта шкала была разработана для оценки тяжести заболевания, а не вероятности летального исхода. Больные с количеством баллов  $\geq 2$  по шкале CURB-65 не только имеют высокий риск летального исхода, но также и клинически значимые отклонения витальных параметров, требующие активного вмешательства. Такие больные, как правило, должны направляться в стационар или, если возможно, активно лечиться на дому. Поскольку, в отличие от шкалы CURB-65, шкала PSI не оценивает непосредственно тяжесть ВП, с ее помощью труднее определить порог чувствительности для больных, нуждающихся в госпитализации или интенсивном амбулаторном лечении. Очевидно, чем выше итоговая балльная оценка, тем более оправдана (или необходима) госпитализация. Однако, если пациент с учетом преклонного возраста и множества сопутствующих заболеваний при стабильном состоянии формально может быть отнесен к V клас-

су риска по шкале PSI, это, тем не менее, не исключает возможности его ведения в амбулаторных условиях без ущерба для конечной эффективности лечения.

Прямое направление в ОИТ (минуя отделение общего профиля) показано всем больным ВП с септическим шоком, требующим введения вазопрессоров, либо с острой дыхательной недостаточностью, требующей интубации и механической вентиляции легких (сильная рекомендация, уровень доказательности II).

Прямое направление в ОИТ либо в другое отделение с возможностями тщательного мониторинга состояния больного рекомендуется больным с  $\geq 3$  малыми критериями тяжелой ВП, представленными в табл. 4 (рекомендация умеренной силы, уровень доказательности II).

Не менее важным при принятии решения о госпитализации является вопрос о необходимости наблюдения больного ВП в ОИТ или другом отделении с возможностью тщательного мониторинга его состояния, либо в отделении общего профиля. Согласно сводным данным около 10 % больных, госпитализированных по поводу ВП, нуждаются в лечении в ОИТ, однако показания к направлению в ОИТ значительно варьируются между врачами, стационарами и различными системами здравоохранения. В некоторой степени такая вариабельность связана с доступностью ОИТ и возможностью тщательного мониторинга состояния больных с высоким риском неблагоприятного исхода ВП. Поскольку основной причиной перевода в ОИТ в отдаленные сроки является дыхательная недостаточность, обычный кардиологический монитор не обеспечит адекватного мониторинга больного тяжелой ВП. Одним из наиболее важных показаний к госпитализации в ОИТ является наличие сопутствующих хронических заболеваний. Однако примерно треть больных с тяжелой ВП до начала заболевания были здоровыми.

Ниже приводятся основные причины, обосновывающие необходимость выделения больных тяжелой ВП:

- госпитализация больного в соответствующее отделение улучшает использование ограниченных ресурсов ОИТ;
- перевод в ОИТ из-за поздно развившейся дыхательной недостаточности или позднего начала септического шока сопровождается ростом летальности. До настоящего времени наиболее распространен подход, согласно которому пациент первоначально госпитализируется в отделение общего профиля и при наличии соответствующих показаний в последующем осуществляется его перевод в ОИТ. Между тем 45 % больных ВП, нуждающиеся в первоочередной госпитализации в ОИТ, поначалу направляются в другие отделения. Многие случаи позднего перевода в ОИТ связаны с быстрым прогрессированием пневмонии, чего

не наблюдалось в момент госпитализации. Однако ретроспективный анализ свидетельствовал, что у немалого числа из них имели место так называемые малые критерии, требовавшие госпитализации непосредственно в ОИТ (табл. 4);

- различия в этиологии ВП обуславливают различия в перечне диагностических исследований и в выборе эмпирической антимикробной химиотерапии. При этом назначение адекватной антибактериальной терапии корреспондирует со снижением летальности;
- следует выделять больных ВП, имеющих показания к иммуномодулирующей терапии. Критерии системного воспалительного ответа / сепсиса, используемые обычно для диагностики первичного сепсиса, не применимы к пациентам, переносящим тяжелую ВП. Например, у больного с односторонней лобарной пневмонией может иметь место гипоксемия, соответствующая острому повреждению легких, но при этом отсутствуют признаки системного воспалительного ответа.

Для определения тяжелой ВП было предложено несколько подходов. Как правило, термин "тяжелая ВП" предлагалось использовать применительно к любому случаю пневмонии, требующей лечения в ОИТ. К числу объективных критериев направления больных в ОИТ в разное время относили известные критерии Американского торакального общества [2] и их последующие модификации [3, 26], а также шкалы CURB-65 ( $\geq 3$  балла) и PSI (V класс или IV-V классы риска). Однако ни один из этих подходов как критерий госпитализации в ОИТ не оценивался в ходе проспективных исследований. Относительно недавно эти критерии были оценены ретроспективно в когорте больных ВП, госпитализированных в ОИТ. Все они оказались слишком чувствительными и одновременно недостаточно специфичными по сравнению с традиционными клиническими показателями направления в ОИТ. В связи с этим было ре-

комендовано пересмотреть указанные критерии или разработать альтернативные.

При пересмотре критериев тяжелой ВП, предложенных в свое время экспертами Американского торакального общества, их структура сохранилась. Два "больших" критерия — инвазивная механическая вентиляция легких и септический шок, требующие назначения вазопрессоров, — являются абсолютными показаниями для направления в ОИТ.

При отсутствии указанных "больших" критериев необходимость госпитализации в ОИТ уменьшается. Что касается "малых" критериев, как и критериев CURB-65, их ценность определялась прежде всего указанием на повышенный риск летального исхода у больных ВП. Вот почему "малые" критерии (в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества [2]) и критерии CURB-65 были включены во вновь предложенные экспертами Американского общества инфекционных болезней / Американского торакального общества "малые" критерии тяжелой ВП (табл. 4). Возраст сам по себе не был признан показанием для направления пациента в ОИТ, но все остальные критерии шкалы CURB-65 были сохранены в перечне "малых" критериев (за исключением артериальной гипотензии, требующей назначения вазопрессоров, которая была отнесена к "большим" критериям). В отличие от сложных в оценке критериев спутанности сознания (присутствовавших в исходных исследованиях шкалы CURB), под ней стали понимать вновь возникшую дезориентацию в собственной личности, месте и времени.

В новую редакцию "малых" критериев были добавлены 3 дополнительных. Лейкопения (число лейкоцитов  $< 4\,000$  в  $1\text{ мм}^3$ ), развившаяся в результате ВП, четко ассоциировалась с повышением летальности, а также с возрастанием риска такого осложнения как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Помимо этого, как известно, лейкопения наблюдается не только при пневмококковой пневмонии со вторичной бактериемией, но и при грамотрицательных инфекциях нижних отделов дыхательных путей. Если лейкопения появляется у больного, страдающего алкоголизмом, то проявления септического шока или ОРДС могут быть отсрочены или сглажены. Следовательно, подобные больные могут иметь преимущества в случае их помещения в ОИТ. При ВП часто активируется система коагуляции, и появление тромбоцитопении (число тромбоцитов  $< 100\,000$  в  $1\text{ мм}^3$ ) нередко ассоциируется с плохим прогнозом. К факторам риска неблагоприятного исхода ВП была отнесена и гипотермия (температура тела  $< 36,0\text{ }^\circ\text{C}$ ).

Также следует учитывать и другие факторы, обуславливающие повышенную летальность при ВП: острый алкогольный эксцесс и алкогольный делирий, гипо- и гипергликемию, острый метаболический ацидоз и повышение уровня лактата, гипонатриемию. Впрочем, многие из этих критериев пересекаются с отобранными. В дальнейших исследованиях по валидации новых "малых" критериев бу-

**Таблица 4**  
**Критерии тяжелой ВП**

|   |  |
|---|--|
| <b>"Малые" критерии *</b>                     | Частота дыхания ** $\geq 30$ в 1 мин               |
|   | $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 250$             |
|   | Мультилобарная инфильтрация                        |
|   | Спутанность сознания / дезориентация               |
|   | Мочевина крови $\geq 20$ мг/дл                     |
|   | Лейкопения*** ( $< 4\,000$ в $1\text{ мм}^3$ )     |
|   | Тромбоцитопения ( $< 100\,000$ в $1\text{ мм}^3$ ) |
|   | Гипотермия ( $< 36,0\text{ }^\circ\text{C}$ )      |
|   | Гипотензия, требующая регидратации                 |
|   | <b>"Большие" критерии</b>                          |
| Септический шок и потребность в вазопрессорах |  |

Примечание:  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  — соотношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови и фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (за 1 принимается 100%-ное содержание  $\text{O}_2$ ); \* — другие критерии, которые следует принять во внимание, включают гипогликемию (у лиц, не страдающих сахарным диабетом), острый алкогольный эксцесс / абстиненцию, гипонатриемию, необъяснимый метаболический ацидоз или повышение уровня лактата, цирроз печени, асплению; \*\* — при частоте дыхания  $> 30$  в 1 мин или  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 250$  можно использовать неинвазивную вентиляцию легких; \*\*\* — как причина инфекции.

дет уточнено, сможет ли их добавление улучшить прогностическую оценку больных ВП.

При добавлении новых "малых" критериев пороговым значением для госпитализации в ОИТ признается наличие, по меньшей мере, 3 "малых" признаков (по аналогии со шкалой CURB-65). Однако пока остается неясным, одинаков ли прогностический вес указанных признаков, для чего, очевидно, потребуются проведение соответствующих проспективных исследований.

### Диагностические исследования

Диагноз ВП основывается на наличии определенных клинических симптомов (кашель, лихорадка, откашливание мокроты, плевральные боли в грудной клетке) и должен быть подтвержден результатами доступного метода лучевой диагностики, обычно рентгенографии органов грудной клетки. Физическое обследование, обнаруживающее фокус инспираторной крепитации или бронхиального дыхания, является важным компонентом диагностики, но менее чувствительно и специфично, чем рентгенография. Клинические проявления и физические симптомы пневмонии могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе у пожилых больных. Всем пациентам с целью выявления гипоксемии следует проводить пульсоксиметрию.

Рентгенография органов грудной клетки рассматривается в качестве рутинного исследования больных с подозрением на пневмонию для подтверждения диагноза и дифференциации ВП от других частых причин кашля и лихорадки, например острого бронхита. Нередко рентгенография помогает установить этиологию пневмонии, объективирует прогностическую оценку больного, обнаруживает осложнения собственно пневмонии или альтернативное заболевание / патологическое состояние. Иногда при обращении к врачу на рентгенограмме органов грудной клетки пневмоническая инфильтрация отсутствует, но выраженность интоксикационного синдрома заставляет подозревать нечто большее, чем банальный острый бронхит. Здесь следует иметь в виду, что компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки более чувствительна, нежели рутинная рентгенография, в связи с этим показаниями к ее проведению следует считать отсутствие изменений на обычной рентгенограмме легких или неясный характер изменений у пациента с подозрением на пневмонию. Больным, госпитализированным с подозрением на пневмонию, при отсутствии изменений на рентгенограмме, тем не менее, целесообразно начать антибактериальную терапию и повторить рентгенографию органов грудной клетки через 24–48 ч.

Микробиологические исследования помогают подтвердить диагноз пневмонии, вызванной инфекционными возбудителями, но рутинные тесты часто дают ложноотрицательный результат и недостаточно специфичны. Информация о недавних поездках или пребывании в эндемических районах помогает в час-

ти случаев установить специфическую этиологию пневмонии (табл. 5).

### Рекомендованные диагностические исследования для установления этиологии ВП

Больные ВП должны быть обследованы на специфические возбудители (если имеются клинические и / или эпидемиологические предпосылки, предполагающие их присутствие), поскольку соответствующие микробиологические "находки" могут существенно видоизменить стандартную (эмпирическую) антимикробную химиотерапию (сильная рекомендация; уровень доказательности II).

Необходимость диагностических исследований для установления этиологии ВП очевидна в следующих клинических ситуациях. Прежде всего это ситуация, при которой результаты исследований оказываются основанием для модификации проводимой антибактериальной терапии. Спектр антимикробного действия назначаемых при этом антибиотиков может расширяться, сужаться или полностью меняться в зависимости от полученных данных. Изменения в лечении, потенциально более эффективного у данного пациента, могут заключаться в усилении или замене привычной эмпирической терапии в связи с выделением "неожиданного" возбудителя, например эндемических грибов или *Mycobacterium tuberculosis*, а также в случаях выделения лекарственноустойчивых штаммов "ожидаемого" возбудителя. Широкий спектр антимикробного действия эмпирической антибактериальной терапии, предлагаемой современными клиническими рекомендациями, не обеспечивает оптимального лечения в некоторых ситуациях, например при пситтакозе или туляремии. При этом важно заметить, что повышение летальности и риска неэффективности лечения чаще встречаются при неадекватной антибактериальной терапии. Ведение больных при неэффективности первоначальной антибактериальной терапии значительно облегчается, если при поступлении в стационар установлен этиологический диагноз пневмонии. Ограничение "давления" на микробную популяцию антибактериальной терапии или сужение спектра последней на основании результатов соответствующих исследований, скорее всего, не приведет к снижению риска летального исхода у конкретного пациента, но способно уменьшить стоимость лечения, частоту лекарственнообусловленных нежелательных явлений, а также вероятность развития антибиотикорезистентности.

В некоторых случаях этиологический диагноз имеет важное эпидемиологическое значение, например в случаях тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), гриппа, "болезни легионеров" или биотерроризма. Диагностические исследования при этих инфекциях важны не только для пациента, но и для общества в целом. И хотя перечень возбудителей пневмонии, о которых следует извещать официальные органы здравоохранения, отличается в разных странах, в большинстве из них в него включены

## Эпидемиологические условия и / или факторы риска, связанные с особыми возбудителями ВП

| Эпидемиологические условия / факторы риска   | Часто встречаемый возбудитель   |
|--|---|
| Алкоголизм   | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , анаэробы полости рта, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>  |
| ХОБЛ и / или курение   | <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>  |
| Аспирация  | Грамотрицательные микроорганизмы кишки, анаэробы ротовой полости  |
| Абсцесс легкого  | Внебольничный метициллинорезистентный <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), анаэробы ротовой полости, эндемичные грибы, <i>M. tuberculosis</i> , атипичные микобактерии  |
| Контакт с экскрементами летучих мышей  | <i>Histoplasma capsulatum</i>   |
| Контакт с птицами  | <i>Chlamydophila psittaci</i> (при контакте с домашней птицей – птичий грипп)   |
| Контакт с грызунами  | <i>Francisella tularensis</i>   |
| Контакт с сельскохозяйственными животными или кошками                                  | <i>Coxiella burnetti</i> (лихорадка Q)  |
| ВИЧ-инфицирование (ранние стадии)  | <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i>  |
| ВИЧ-инфицирование (поздние стадии)   | Возбудители, характерные для ранних стадий, а также <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , атипичные микобактерии (особенно <i>Mycobacterium kansasii</i> ), <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i> |
| Пребывание в гостинице или в круизе на теплоходе в предшествующие заболеванию 2 недели | <i>Legionella spp.</i>  |
| Поездки в юго-западные районы США или проживание там                                   | <i>Coccidioides spp.</i> , <i>Hantavirus</i>  |
| Поездки в Юго-Восточную или Восточную Азию или проживание там                          | <i>Burkholderia pseudomallei</i> , птичий грипп, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС)  |
| Вспышка гриппа   | Вирусы гриппа А и В, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>   |
| Кашель > 2 недель со стридором или рвотой после кашлевых пароксизмов                   | <i>Bordetella pertussis</i>   |
| Структурные изменения легких (например, бронхоэктазы)                                  | <i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>   |
| Внутривенная наркомания  | <i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>  |
| Эндобронхиальная обструкция  | Анаэробы, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>  |
| Биотерроризм   | <i>Bacillus anthracis</i> (сибирская язва), <i>Yersinia pestis</i> (чума), <i>Francisella tularensis</i> (туляремия)  |

"болезнь легионеров", ТОРС, пситтакоз, птичий грипп (H5N1) и возможные возбудители, используемые при биотерроризме (сибирская язва, туляремия, чума). Специфические диагностические исследования и извещение официальных органов важны также в случаях пневмонии любой этиологии, если заболевание носят массовый характер или вызвано возбудителем, не характерным для данной местности.

Помимо этого, существуют и социальные причины проведения диагностических исследований при пневмонии. Современные рекомендации по антибактериальной терапии основаны на результатах посева и определения структуры чувствительности к антибиотикам возбудителей, полученных у пациентов с подтвержденным этиологическим диагнозом ВП. Без накопления такой информации трудно проследить формирование антибиотикорезистентности, что ведет к снижению точности рекомендаций по эмпирической антибактериальной терапии.

"Слабыми местами" широкого использования у больных ВП диагностических исследований являются их стоимость (которая возрастает за счет низкого качества образцов мокроты, направляемых на микробиологическое исследование) и низкая частота положительных результатов посевов у большинства больных ВП. В будущем повышение результативности диагностических исследований при ВП будет про-

исходить, вероятнее всего, за счет привлечения молекулярных технологий, а не традиционных посевов.

Соотношение стоимость–эффективность усугубляется в тех случаях, когда антибактериальная терапия неоправданно упрощается или, напротив, наращивается. В клинической практике сужение спектра антибактериальной терапии, к сожалению, встречается нечасто, однако данный подход рассматривается как лучший вариант медицинской практики. Впрочем, вероятность полимикробной этиологии ВП и потенциальная выгода от комбинированной антибиотикотерапии при бактериальной пневмококковой пневмонии затрудняют реализацию рекомендаций по сужению спектра антибактериальной терапии. Другими серьезными проблемами являются позднее начало антибактериальной терапии, причиной которого является необходимость получить материал для посевов, осложнения инвазивных диагностических процедур, необоснованная замена антибиотиков и дополнительные исследования при ложноположительных результатах.

Общей рекомендацией является настойчивое поощрение проведения диагностических исследований независимо от того, смогут ли их результаты повлиять на выбор антибиотиков или нет. Вместе с тем очевидна необходимость акцентировать внимание прежде всего на пациентах, для которых ре-

зультаты диагностических исследований наиболее важны. Впрочем, указанные принципы нередко пересекаются. Клинические ситуации, при которых соответствующие диагностические исследования больным ВП показаны по вышеупомянутым причинам, представлены в табл. 6.

Поскольку акцент при создании настоящих рекомендаций был сделан на реальную клиническую практику, то диагностические исследования, характеризующиеся высокой специфичностью и чувствительностью, но ограниченно доступные в настоящее время, не были включены в приведенный перечень.

В повседневной практике диагностические исследования, направленные на постановку этиологического диагноза ВП, не являются обязательными у амбулаторных больных (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Ретроспективные исследования по амбулаторному ведению больных ВП обычно показывают, что диагностические тесты, направленные на установление этиологии заболевания, выполняются нечасто, поскольку у большинства больных эмпирическая антибактериальная терапия весьма эффективна. Исключения могут составлять лишь некоторые виды возбудителей, важные с эпидемиологической точки зрения и / или ведения больного. Наиболее оправданно проводить тестирование на вирус гриппа, учитывая доступность быстрых диагностических тестов непосредственно на месте лечения больного, возможность специфической терапии и медикаментозной профилактики. Грипп можно заподозрить по типичным симптомам в соответствующее время года при наличии эпидемии заболевания. Впрочем, следует иметь в виду, что аналогичную симптоматику вызывает респираторный синтициальный вирус (РСВ). Быстрые ди-

агностические тесты показаны в случаях неясного диагноза, а также когда с терапевтической точки зрения важно дифференцировать грипп типа А от типа В.

Инфекциями, требующими верификации по эпидемиологическим причинам и в связи с необходимостью специфической терапии, являются ТОРС, птичий грипп (H5N1), заболевания, отнесенные к биотерроризму, легионеллез, внебольничная инфекция метициллинорезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), туберкулез и эндемичные грибковые инфекции. Попытки установить этиологический диагноз оправданы также при групповых случаях или эпидемических вспышках заболевания, при наличии известных специфических факторов риска у больного или атипичных проявлениях заболевания.

Посевы и окраску образцов крови и мокроты (у больных с продуктивным кашлем) следует проводить до начала лечения у госпитализированных больных при клинических показаниях, представленных в табл. 6, но они необязательны у пациентов без перечисленных состояний (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности I).

Окраску по Граму и посев мокроты до начала лечения следует осуществлять только при хорошем качестве образцов мокроты и выполнении соответствующих требований к условиям сбора, хранения, транспортировки и обработки исследуемого материала (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности II).

У больных с тяжелой ВП (табл. 4) целесообразно выполнить следующий минимум исследований: посев мокроты, крови, определение антигенов *Legionella pneumophila* и *Streptococcus pneumoniae*. У интубированных больных необходимо исследовать эндотрахеальный аспират (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности II).

Таблица 6  
Клинические показания для развернутого диагностического обследования больных ВП

| Показания  | Посев крови | Посев мокроты  | Определение антигена <i>Streptococcus pneumoniae</i> в моче | Определение антигена <i>Legionella pneumophila</i> в моче | Другие         |
|--|-------------|----------------|---|---|----------------|
| Направление в ОИТ  | х           | х              | х   | х   | х <sup>1</sup> |
| Неэффективность амбулаторной антибактериальной терапии                           |             | х              | х   | х   |                |
| Деструкция легочной ткани  | х           | х              |   |   | х <sup>2</sup> |
| Лейкопения   | х           |                |   | х   |                |
| Алкоголизм   | х           | х              | х   | х   |                |
| Хронические тяжелые заболевания печени   | х           |                |   | х   |                |
| Тяжелые обструктивные / структурные заболевания легких                           |             | х              |   |   |                |
| Аспления (анатомическая или функциональная)                                      | х           |                |   | х   |                |
| Недавние поездки (в течение последних 2 недель)                                  |             |                | х   |   | х <sup>3</sup> |
| Положительный результат теста на антигены <i>Legionella pneumophila</i> в моче   |             | х <sup>4</sup> | НП  |   |                |
| Положительный результат теста на антигены <i>Streptococcus pneumoniae</i> в моче | х           | х              |   | НП  |                |
| Плевральный выпот  | х           | х              | х   | х   | х <sup>5</sup> |

Примечание: НП – не применим; 1 – эндотрахеальный аспират, если пациент интубирован, возможно исследование бронхоальвеолярного лаважа; 2 – посевы на грибы и туберкулез; 3 – подробности см. в табл. 8; 4 – специальные среды для *L. pneumophila*; 5 – торакоцентез и посев плевральной жидкости.

Только в одном рандомизированном контролируемом исследовании при использовании различных диагностических стратегий при ВП было продемонстрировано отсутствие статистически значимой разницы в частоте летальности и длительности пребывания в стационаре у пациентов, получавших терапию, направленную на конкретный возбудитель, и пациентов, получавших эмпирическую терапию. Однако лечение, направленное на конкретный возбудитель, коррелировало с более низкой летальностью среди небольшого числа больных с тяжелой ВП, находившихся в ОИТ. Исследование было проведено в стране с низкой частотой распространения лекарственноустойчивых штаммов возбудителей пневмонии, что ограничивает его значимость в регионах с более высоким уровнем резистентности. В группе больных, получавших эмпирическую терапию, гораздо чаще наблюдались нежелательные явления, что, возможно, было связано со специфическим выбором антибиотика (эритромицин) [27].

Впрочем, отсутствие преимуществ в исследовании в целом не означает отсутствия преимуществ для конкретного пациента. Таким образом, проведение диагностических исследований не может считаться ошибкой или нарушением стандартов ведения больного ВП. Однако когортные и обсервационные исследования могут помочь выделить группы больных, для которых ценность диагностических исследований будет выше.

#### Посев крови

В посевах крови, взятой у госпитализированных больных ВП до начала лечения, вероятный возбудитель обнаруживается в 5–14 %. Таким образом, эффективность посевов крови относительно низка (близкой частота обнаружения бактериемии оказывается и при других серьезных инфекциях), и влияние положительных результатов исследования гемокультуры на тактику ведения пациента минимально. В большинстве случаев у больных ВП из крови выделяется *S. pneumoniae*. А поскольку этот микроорганизм рассматривается как наиболее вероятный возбудитель пневмонии, то положительный результат посева крови не определяет лучший исход заболевания или оптимальный выбор антибиотика.

Ложноположительные результаты посева крови могут быть связаны с длительным пребыванием пациента в стационаре, вызванным, вероятно, изменениями в его ведении после получения предварительных результатов, выявивших грамположительные кокки, которые в действительности оказались коагулазонегативными стафилококками<sup>3</sup>). Кроме того, ложноположительные результаты посевов крови приводят к неоправданно более частому использованию ванкомицина.

По этим причинам посевы крови не обязательно проводить всем госпитализированным больным ВП, но они должны выполняться в особо оговариваемых случаях (табл. 6). Положительные результаты посевов крови встречаются вдвое реже после начала антибактериальной терапии. Таким образом, образцы крови для посева должны быть получены до начала лечения. Однако при наличии множественных факторов риска развития бактериемии посевы крови после начала антибактериальной терапии по-прежнему остаются положительными в 15 % случаев и, следовательно, необходимость в исследовании гемокультуры сохраняется, несмотря на ее невысокую результативность.

Основное показание для посева крови – тяжелое течение ВП. Пациенты с тяжелой ВП с большой вероятностью инфицированы не только *S. pneumoniae*, но и *S. aureus*, *P. aeruginosa* и другими грамотрицательными возбудителями. Многие факторы, прогнозирующие положительный результат посева крови, одновременно оказываются и диагностическими критериями тяжелого течения ВП (табл. 4). Таким образом, посевы крови рекомендуется проводить всем больным с тяжелой ВП из-за более высокой вероятности выделения возбудителя, в т. ч. и нечувствительного к традиционной эмпирической антибактериальной терапии, и влияния полученных результатов на тактику антибактериальной терапии.

Посевы крови также показаны больным с тяжелыми нарушениями иммунитета и сниженными возможностями самостоятельного устранения бактериемии, например, при асплении или дефиците комплемента. Более высокая вероятность обнаружения бактериемии характерна также для больных ВП с хроническими диффузными заболеваниями печени, лейкопенией.

#### Окраска по Граму и посевы материала из дыхательных путей

Результативность посевов мокроты варьируется и в немалой степени зависит от качества сбора мокроты, ее последующей транспортировки, быстроты обработки, соответствия известным цитологическим критериям<sup>4</sup>), отсутствия предшествующей антибактериальной терапии и опыта специалиста, интерпретирующего результаты. Так, например, *S. pneumoniae* высевается только в 40–50 % посевов мокроты, полученной от больных с бактериемической пневмонией. В этом плане показательные результаты исследования 100 случаев бактериемической пневмококковой пневмонии, из которых в 31 % случаев мокрота не отправлялась на исследование, а еще в 16 % случаев собиралась неправильно [28]. При исключении больных, получавших антибиотики в течение > 24 ч до получения материала, бактериоскопия окрашенных по Граму мазков мокроты вы-

<sup>3</sup> Для коагулазонегативных стафилококков не характерно участие в развитии бронхолегочного воспаления, и их выделение, скорее всего, свидетельствует о контаминации исследуемого материала.

<sup>4</sup> При наличии < 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и > 10 эпителиальных клеток (при просмотре ≥ 10 полей зрения при увеличении × 100) культуральное исследование образца нецелесообразно, т. к. в этом случае, скорее всего, исследуемый материал значительно контаминирован содержимым ротовой полости.

явила пневмококки в 63 % случаев, а результаты посевов оказались положительными в 86 %. У больных, вообще не получавших антибиотики, пневмококки в окрашенных по Граму мазках были обнаружены в 80 % случаев, а положительные результаты посевов мокроты – в 93 % случаев.

Несмотря на отдельные оптимистичные сообщения об эффективности бактериоскопии окрашенных по Граму мазков мокроты, метаанализ продемонстрировал невысокую результативность этого метода у больных с правильно собранной мокротой и выявленным возбудителем. Недавнее исследование более 1 500 госпитализированных больных ВП показало, что правильно собранные образцы мокроты с преобладанием одного из морфотипов<sup>5)</sup> при окраске по Граму были получены только в 14 % случаев. Более высокий класс больного ВП по шкале PSI не сопровождается более частым обнаружением возбудителя, однако положительный результат окраски по Граму лучше прогнозирует последующие положительные результаты посевов мокроты.

Таким образом, преимущества окраски мокроты по Граму состоят в следующем: во-первых, это исследование позволяет в ряде случаев обоснованно расширить спектр стартовой эмпирической антибактериальной терапии с учетом менее распространенных возбудителей (например, *S. aureus* или грамотрицательных микроорганизмов), и тем самым уменьшить вероятность неадекватного лечения; во-вторых, оно может подтвердить результат последующих посевов мокроты.

Существенным объективным ограничением бактериоскопии и посева мокроты является то обстоятельство, что  $\geq 40$  % больных не могут откашлять мокроту или собрать ее в необходимое время. Эффективность бактериологических исследований значительно повышается при посевах эндотрахеального аспирата, бронхоскопически полученного материала или трансторакального пункционного аспирата, хотя материал, полученный после начала антибактериальной терапии, ненадежен и результаты его исследования должны интерпретироваться с осторожностью. Трактовка полученных результатов улучшается при количественной оценке микробной обсемененности любого материала, полученного из дыхательных путей (мокрота, трахеальный аспират, бронхоскопический аспират) или при полуколичественных исследованиях. Очень важно при этом уделять достаточное внимание обработке мокроты в связи со значительным влиянием нюансов этого процесса на информативность и экономическую эффективность посева.

Как уже говорилось выше, лучшие образцы мокроты – те, которые собраны до начала лечения антибиотиками. Основным показанием для расширенных бактериологических исследований отделяемого из дыхательных путей является тяжелая ВП. У интубированных больных ВП окраска по Граму и посев

эндотрахеального аспирата дают иные результаты, нежели у больных, не находящихся в ОИТ. Здесь важно подчеркнуть, что большинство микроорганизмов из числа возможных возбудителей тяжелой ВП (исключение – *S. pneumoniae*!) нечувствительны к однократной дозе потенциально эффективного антибиотика. Более того, получение эндотрахеального аспирата не требует сотрудничества с больным и представляет собой отделяемое только из нижних отделов дыхательных путей, менее вероятно контаминированного орофарингеальной флорой. При этом нозокомальная колонизация трахеального секрета не имеет большого значения, если аспират удается получить вскоре после интубации. Таким образом, посев и окраска по Граму эндотрахеального аспирата рекомендуется для интубированных больных с тяжелой ВП. Помимо рутинных посевов, иногда следует особо оговорить специальный посев секрета дыхательных путей на забуференный угольно-дрожжевой агар для выделения культуры *Legionella spp.* у больных тяжелой ВП в областях, эндемичных по легионеллезу, а также у больных с анамнестическими указаниями на недавние поездки.

Очевидно, что отрицательный результат посева секрета дыхательных путей еще не означает неинформативности этого исследования. Если не удалось выделить *S. aureus* или грамотрицательные бациллы из образца мокроты хорошего качества, то это следует рассматривать как серьезное указание на отсутствие этих возбудителей в мокроте. Ингибирование роста этих микроорганизмов, по сравнению с пневмококком, в присутствии антибиотика выражено в меньшей степени, однако результаты исследования мокроты, собранной после начала антибактериальной терапии, труднее интерпретировать из-за вероятности колонизации. Деструктивная или абсцедирующая пневмония указывает на большую вероятность инфицирования внебольничным MRSA, и в этих случаях мокроту необходимо обязательно исследовать. При отрицательных результатах окраски по Граму и посева лечение, направленное на MRSA, следует прекратить.

Тяжелая ХОБЛ и алкоголизм – серьезные факторы риска инфицирования *P. aeruginosa* и другими грамотрицательными возбудителями. Окраски по Граму и посева мокроты при ее правильном сборе и обработке обычно достаточно для исключения необходимости эмпирической терапии антибиотиками, активными в отношении этих микроорганизмов.

Посев мокроты у больных с подозрением на легионеллез имеет большое значение, поскольку идентификация *Legionella spp.* означает вероятность внешнего источника инфекции. Локальные вспышки легионеллеза должны распознаваться клиницистами и местными органами здравоохранения при поступлении в один и тот же стационар 2 и более больных. Однако вспышки легионеллеза, связанные с пребыванием в гостиницах или на теплоходах, совершающих круизы,

<sup>5)</sup> Например, ланцетовидные грамположительные диплококки – *S. pneumoniae*, слабо окрашенные грамотрицательные коккобациллы – *H. influenzae*.

редко диагностируются при обращении к врачу, т. к. туристы к моменту появления первых симптомов заболевания обычно разъезжаются из очага инфекции. Таким образом, необходимо активно собирать анамнез поездок у больных ВП, а у тех из них, кто находился в поездках в течение ближайших 2 недель, предшествовавших появлению симптомов, следует проводить обследование на *Legionella*. Тесты на легионеллезный антиген в моче могут помочь в диагностике и лечении конкретного больного, но посев мокроты для обнаружения легионелл по-прежнему показан только в эпидемиологических целях. Доступность выделения *Legionella* в посевах значительно повышает вероятность определения и уничтожения источника инфекции во внешней среде. При положительных результатах теста на антигенурию эффективность посевов мокроты повышается до 43–57 %.

Посев мокроты у больного с положительным результатом теста на пневмококковый антиген в моче показан по аналогичным причинам. У больных с продуктивным кашлем и обнаружением антигена *S. pneumoniae* в моче положительные результаты посевов мокроты имеют место в 40–80 % случаев. При этом не только подтверждается правильный выбор антибиотика, но при исследовании чувствительности приобретаются важные сведения о лекарственной устойчивости основного возбудителя заболевания в конкретном регионе.

#### Другие посевы

При наличии у больного плеврального выпота с толщиной слоя жидкости > 5,0 см на боковой рентгенограмме органов грудной клетки в положении стоя следует проводить торакоцентез, а полученную жидкость окрашивать по Граму и сеять для выделения аэробных и анаэробных бактерий. Эффективность посева плевральной жидкости низка, но влияние его положительного результата на тактику ведения больного с точки зрения выбора антибиотика и необходимости дренирования плевральной полости значительно.

В настоящее время отсутствуют доказательства того, что исследование небронхоскопического бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) предпочтительнее, чем эндотрахеального аспирата. Основным показанием для использования бронхоскопического БАЛ, "защищенной" браш-биопсии или трансторакальной тонкоигольной аспирационной биопсии является этиологическая диагностика ВП у больных с тяжелыми нарушениями иммунитета и неэффективностью проводимой антибактериальной терапии.

#### Антигенные тесты

В настоящее время стали доступными одобренные Управлением по контролю над лекарствами и пищевыми продуктами (FDA, США) коммерческие тесты для обнаружения в моче антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* 1-й серогруппы (тест-системы *Binax*)<sup>6</sup>. Исследование антигенов в моче имеет высокую ди-

агностическую ценность у больных с более тяжелым течением ВП.

В диагностике инфекции *S. pneumoniae* главным преимуществом определения антигена в моче является быстрота (около 15 мин), простота, достаточная специфичность у взрослых и возможность диагностики пневмококковой пневмонии после начала лечения антибиотиками. Исследования у взрослых показали приемлемую чувствительность (50–80 %) и специфичность (> 90 %) метода. Этот тест оказывается предпочтительным при диагностике пневмококковой пневмонии, когда невозможно получить образцы мокроты в оптимальное время или когда уже начата антибактериальная терапия. У больных с пневмококковой бактериемией в серийных образцах мочи антиген удается обнаружить в течение первых 3 дней после начала лечения. Сравнение теста с определением пневмококковой антигенурии и бактериоскопии мазков мокроты, окрашенных Граму, показало, что положительные результаты указанных методов экспресс-диагностики совпадают только в 28 % случаев. Недостатками теста являются стоимость (примерно 30 долл. США) и невозможность исследований *in vitro*. Ложноположительные результаты определения пневмококковой антигенурии встречаются у детей с хроническими респираторными заболеваниями и колонизацией *S. pneumoniae* верхних дыхательных путей, а также у больных, переносивших ВП в предшествующие 3 месяца. Важно подчеркнуть, что на специфичность теста не влияет наличие у больного ВП сопутствующего хронического бронхита / ХОБЛ, закономерно сопровождающихся хронической бактериальной колонизацией нижних дыхательных путей.

Для экспресс-диагностики легионеллезной инфекции в настоящее время доступны несколько методов определения антигена в моче, но все они выявляют только *L. pneumophila* 1-й серогруппы. Несмотря на то, что на долю этой серогруппы во многих областях Северной Америки приходится 80–95 % внебольничных случаев легионеллеза, в других регионах преобладают иные серогруппы. Исследования больных с бактериологически подтвержденным легионеллезом продемонстрировали высокую чувствительность (70–90 %) и специфичность (около 99 %) данного метода диагностики. Легионеллезный антиген в моче определяется с 1-го дня болезни и сохраняется в течение последующих нескольких недель.

Основной вопрос при обнаружении бактериальных антигенов в моче — позволяет ли тест сузить спектр эмпирической антибактериальной терапии с учетом конкретного идентифицированного возбудителя? Рекомендуемые режимы эмпирической антибактериальной терапии активны в отношении обоих микроорганизмов.

Напротив, экспресс-тесты для определения антигенов вируса гриппа, которые также дают возможность установить этиологический диагноз в течение

<sup>6</sup> Тест-системы для экспресс-диагностики пневмококковой и легионеллезной инфекций, основанные на обнаружении специфической антигенурии, зарегистрированы в Российской Федерации в июне 2008 г.

15–30 мин, позволяют обсуждать необходимость противовирусной терапии. Диагностическая ценность теста зависит от его вида, исследуемого материала, длительности заболевания и возраста пациента. В большинстве случаев чувствительность тестов составляет 50–70 % у взрослых, а специфичность приближается к 100 %. К числу преимуществ методов экспресс-диагностики следует отнести высокую специфичность, для некоторых тестов возможность дифференции гриппа А и В, быстроту получения результатов, ограничение использования антибиотиков и возможность установления диагноза в эпидемиологических целях, особенно в стационарах, когда необходимо принимать профилактические меры против распространения инфекции. Недостатками же являются стоимость (около 30 долл. США), высокая частота ложноотрицательных результатов, ложноположительные результаты при аденовирусной инфекции и тот факт, что чувствительность метода не превосходит таковую при постановке диагноза, основанного на анализе типичной клинической симптоматики в период эпидемии гриппа.

Иммунофлюоресцентные исследования с определением антител доступны для диагностики гриппозной и респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекций и требуют около 2 ч. Данный метод исследования способен идентифицировать подтипы вируса гриппа животных (например, H5N1) и, следовательно, предпочтителен для госпитализированных больных.

Чрезвычайно низкая чувствительность метода при определении РСВ у взрослых (20–30 %) практически исключает возможность его клинического применения.

#### Острофазовые серологические тесты

Стандартом диагностики большинства инфекций, вызываемых атипичными возбудителями<sup>7)</sup>, включая *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella spp.* (но не *L. pneumophila*), являются серологические исследования, проводимые в остром периоде и в периоде реконвалесценции заболевания. Большинство исследований основано на микроиммунофлюоресценции, но этот тест плохо воспроизводим. Ведение больных на основе однократного определения титра антител в остром периоде ненадежно, а стартовая антибактериальная терапия к моменту контрольного исследования в периоде реконвалесценции, как правило, уже заканчивается.

#### Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Новый тест ПЦР для выявления *Legionella pneumophila*, определяющий все серотипы *L. pneumophila* в мокроте, сейчас утверждается FDA, но пока отсутствует широкий клинический опыт его применения. Большинство реагентов ПЦР для диагностики других респираторных возбудителей (кроме *Mycoplasma*

*spp.*) производится в каждой стране по собственным технологиям с учетом критериев аналитической значимости Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США). Несмотря на возрастающее значение этих тестов в выявлении атипичных возбудителей, эксперты Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC, США) при анализе существующих в настоящее время методов ПЦР-диагностики инфекции *S. pneumoniae* показали, что из 18 реагентов, используемых при проведении этого теста, только 4 соответствуют принятым критериям. Для диагностики ТОРС были разработаны несколько тестов, но они оказались неприменимыми из-за высокой частоты ложноотрицательных результатов на ранних стадиях инфекции.

#### Антибактериальная терапия

Основной целью лечения инфекционных заболеваний, в т. ч. ВП, является эрадикация возбудителя, что приводит к выздоровлению. Исходя из этого, ключевым направлением лечения больных ВП является антимикробная терапия. Выбор адекватного препарата зависит от вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам. ВП может вызывать широким спектром возбудителей (табл. 7). Однако пока недоступны точные и быстрые методы этиологической диагностики, стартовая антибактериальная терапия ВП будет оставаться эмпирической. Универсальные рекомендации по выбору соответствующего антибиотика при ВП (табл. 8) оказываются приемлемыми для большинства больных, однако врач в каждом конкретном случае должен учитывать наличие или отсутствие соответствующих факторов риска при особых возбудителях заболевания (табл. 5).

Синдромный подход к лечению (предполагающий связь между возбудителем пневмонии и актуальной клинической симптоматикой) недостаточно специфичен для надежного предсказания этиологии заболевания. Более того, даже при выделении культуры одного из ожидаемых возбудителей ВП остается нерешенным вопрос о выборе специфической терапии, поскольку нередко имеет место смешанная инфекция типичных бактерий (например, пневмококка) и атипичных возбудителей (*S. pneumoniae*, *Legionella spp.* и др.). Впрочем, клинические последствия антибактериальной терапии, направленной на ко-инфекцию, не до конца изучены.

Рекомендации по антимикробной терапии больных ВП в целом касаются того или иного класса антибиотиков, а не конкретно их представителя (исключая случаи, когда исход заболевания четко связан с определенным препаратом). Поскольку эффективность многих классов антибиотиков оказывается приемлемой и сопоставимой, предпочтение отдается более микробиологически активным из них, что позволяет минимизировать риск селекции

<sup>7)</sup> Атипичные микроорганизмы – микроорганизмы, которые не удается идентифицировать при бактериоскопии или посеве на обычные питательные среды.

лекарственноустойчивых возбудителей. Другими факторами, которые следует учитывать при назначении того или иного антибиотика, являются соответствующие параметры фармакокинетики, фармакодинамики, взаимодействие с другими лекарственными средствами, безопасность и стоимость.

### Вероятные возбудители ВП

Несмотря на то, что ВП может вызываться значительным числом видов микроорганизмов, в большинстве случаев круг возбудителей заболевания ограничен. Выбор адекватной антибактериальной терапии может быть затруднен появлением новых возбудителей, например ТОРС-ассоциированного коронавируса.

В табл. 7 перечислены наиболее частые возбудители ВП в порядке убывания частоты их встречаемости и в зависимости от тяжести заболевания, определяющей место лечения (на дому или в стационаре). Наиболее часто обнаруживаемым возбудителем является *S. pneumoniae*. К числу других актуальных бактериальных возбудителей ВП относятся нетипируемые штаммы *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, которые высеваются обычно у больных с сопутствующей бронхолегочной патологией (хронический бронхит / ХОБЛ), и *S. aureus*,

Таблица 7  
Наиболее распространенные возбудители ВП [29]

| Пациенты                                   | Возбудители                                       |
|--|---|
| Амбулаторные                               | <i>Streptococcus pneumoniae</i>                   |
|  | <i>Mycoplasma pneumoniae</i>                      |
|  | <i>Haemophilus influenzae</i>                     |
|  | <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>                  |
|  | Респираторные вирусы*                             |
| Госпитализированные в стационар (не в ОИТ) | <i>S. pneumoniae</i>                              |
|  | <i>M. pneumoniae</i>                              |
|  | <i>C. pneumoniae</i>                              |
|  | <i>H. influenzae</i>                              |
|  | <i>Legionella spp.</i>                            |
|  | Респираторные вирусы*                             |
| Госпитализированные в ОИТ                  | <i>S. pneumoniae</i>                              |
|  | <i>Staphylococcus aureus</i>                      |
|  | <i>Leginella spp.</i>                             |
|  | Грамотрицательные палочки<br><i>H. influenzae</i> |

Примечание: ОИТ – отделение интенсивной терапии; \* – вирусы гриппа А и В, аденовирус, респираторный синцитиальный вирус, вирус парагриппа.

частота выделения которого возрастает во время эпидемических вспышек гриппа. Риск инфицирования представителями семейства *Enterobacteriaceae*

Таблица 8  
Рекомендуемая эмпирическая антибактериальная терапия ВП

| Группы больных  | Антибиотики  |
|---|--|
| <b>Лечение в амбулаторных условиях</b>  |  |
| Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие в течение последних 3 месяцев антибиотики   | Макролиды* (сильная рекомендация; уровень доказательности I)<br>Доксициклин** (слабая рекомендация; уровень доказательности III)   |
| Больные с сопутствующими заболеваниями (сердечно-сосудистые, бронхолегочные заболевания, диффузные заболевания печени и почек, сахарный диабет, алкоголизм, злокачественные новообразования, аспления, иммунодепрессивные состояния или применение "иммунодепрессивных" лекарственных препаратов) или лечение антибиотиками в предшествующие 3 месяца (в этом случае назначают альтернативные антибиотики других классов) | "Респираторные" фторхинолоны – моксифлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин (750 мг)***<br>(сильная рекомендация; уровень доказательности I)<br><br>$\beta$ -лактамы + макролид<br>(сильная рекомендация; уровень доказательности I)   |
| <b>Лечение в условиях стационара</b>  |  |
| Больные, госпитализированные в отделение общего профиля (не в ОИТ)  | "Респираторные" фторхинолоны<br>(сильная рекомендация; уровень доказательности I)<br><br>$\beta$ -лактамы + макролид (сильная рекомендация; уровень доказательности I)   |
| Больные, госпитализированные в ОИТ  | $\beta$ -лактамы (цефотаксим, цефтриаксон или ампициллин-сульбактам) + азитромицин (сильная рекомендация; уровень доказательности II)<br><br>$\beta$ -лактамы (цефотаксим, цефтриаксон или ампициллин-сульбактам) + "респираторные" фторхинолоны (сильная рекомендация; уровень доказательности I)   |
| <b>Особые клинические ситуации</b>  |  |
| Подозрение на инфекцию <i>Pseudomonas spp.</i>  | Антипневмококковый и антипсевдомонадный $\beta$ -лактамы (пиперациллин / тазобактам, цефепим, имипенем или меропенем) + ципрофлоксацин или левофлоксацин (750 мг)<br><br>Антипневмококковый и антипсевдомонадный $\beta$ -лактамы + аминогликозид + азитромицин<br><br>Антипневмококковый и антипсевдомонадный $\beta$ -лактамы + аминогликозид + "респираторный" фторхинолон (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III) |
| Подозрение на внебольничную MRSA-инфекцию****   | Добавить ванкомицин или линезолид (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III)   |

Примечание: \* – согласно рекомендациям PPO и МАКМАХ [25] следует отдавать предпочтение макролидным антибиотикам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин, спирамицин). Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на атипичную этиологию ВП; \*\* – учитывая высокой (> 25 %) уровень резистентности пневмококков к доксициклину в России, назначение этого антибиотика в рамках эмпирической терапии ВП нецелесообразно; \*\*\* – в России данная лекарственная форма левофлоксацина не зарегистрирована; \*\*\*\* – метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*.

и *P. aeruginosa* существует при длительном приеме системных глюкокортикоидов, алкоголизме и частых повторных курсах антибактериальной терапии, в то время как предшествующие госпитализации сближают этиологию ВП с таковой при нозокомиальной пневмонии. Менее частыми возбудителями ВП являются *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida* и *H. influenzae* (тип b).

К атипичным микроорганизмам, называемым так из-за того, что они не окрашиваются по Граму и не культивируются на стандартных питательных средах, относят *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Legionella spp.* и респираторные вирусы. За исключением *Legionella spp.*, эти микроорганизмы нередко вызывают пневмонию, особенно внебольничную. Однако они, как правило, не идентифицируются в клинической практике в связи с отсутствием стандартизованных и быстро выполнимых методов диагностики, за исключением *L. pneumophila* 1-й серогруппы и вируса гриппа. Хотя вирус гриппа остается основной вирусной причиной ВП у взрослых<sup>8</sup>), к другим наиболее часто обнаруживаемым вирусам относятся РСВ, аденовирус и вирус парагриппа, реже – человеческий метапневмовирус, вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, ТОРС-ассоциированный коронавирус и вирус кори. В недавно проведенном исследовании у иммунокомпетентных взрослых больных, госпитализированных по поводу ВП, вирусная этиология заболевания была подтверждена в 18 % случаев, а у 9 % больных респираторный вирус оказался единственным документированным возбудителем [29].

Частота выделения других возбудителей, например: *M. tuberculosis*, *Chlamydia psittaci* (пситтакоз), *Coxiella burnetii* (лихорадка Q), *Francisella tularensis* (туляремия), *Bordetella pertussis* (коклюш) и эндемичных грибов (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* и *Blastomyces hominis*) – определяется актуальной эпидемиологической обстановкой (табл. 5), но редко превышает 2–3 %<sup>9</sup>).

Необходимость применения антибиотиков с анаэробной активностью при ВП в целом преувеличена. Анаэробные бактерии не определяются ни одной из доступных в настоящее время диагностических методик. Антибиотики, активные в отношении анаэробов, безусловно, показаны только при классическом аспирационном плевропульмональном синдроме у больных с эпизодами потери сознания в анамнезе в результате алкогольной / наркотической передозировки или острого нарушения мозгового кровообращения при наличии сопутствующих заболеваний десен или ахалазии пищевода.

Исследования сравнительной эффективности различных направлений antimicrobial терапии не смогли продемонстрировать в большинстве случаев ВП необходимости применения антианаэробных антибиотиков. Аспирация небольшого объема во время интубации адекватно разрешается при назначении стандартной эмпирической терапии, рекомендуемой для лечения тяжелой ВП, и поддержании высокого давления кислорода при механической вентиляции легких.

### Проблема антибактериальной резистентности

Приобретенная устойчивость возбудителей ВП к наиболее часто назначаемым антибиотикам для лечения данного заболевания представляет еще одну серьезную проблему при выборе эмпирической терапии. Структура антибиотикорезистентности существенно различается в зависимости от географии того или иного региона. Возможным объяснением этого могут быть локальная политика применения антибиотиков. В связи с этим универсальные рекомендации по антибактериальной терапии ВП у взрослых должны модифицироваться с учетом регионального паттерна антибиотикорезистентности. Наиболее надежным источником информации для этого являются данные государственных или муниципальных учреждений здравоохранения.

### Лекарственноустойчивые *S. pneumoniae*

Распространение лекарственноустойчивых пневмококков наглядно документировано. Впрочем, рост антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* в последние годы в известном смысле стабилизировался: устойчивость к пеницилину и цефалоспорином несколько снизилась, тогда как к макролидам продолжает расти. При этом важно подчеркнуть, что клинические последствия лекарственной устойчивости пневмококка при ВП до настоящего времени не определены – лишь в немногих контролируемых клинических исследованиях оценивалось влияние резистентности *in vitro* на клинические исходы заболевания. Выводы этих исследований ограничены малым размером изучаемых выборок, наблюдательным дизайном и относительно редкой встречаемостью изолятов с высоким уровнем резистентности. Существующие сегодня уровни резистентности пневмококка к  $\beta$ -лактамам в целом не коррелируют с неэффективностью лечения ВП при адекватном выборе препарата (например, амоксициллина, цефтриаксона или цефотаксима) и его дозы, даже при наличии бактериемии. По имеющимся данным, клинически значимый уровень резистентности

<sup>8</sup> Согласно доминирующей среди российских врачей и экспертов точки зрения вирусные респираторные инфекции, прежде всего эпидемический грипп, безусловно, являются ведущим фактором риска возникновения воспаления легких. Однако вызываемые вирусами патологические изменения в легочной ткани называть пневмонией не следует, более того, необходимо четко от нее отграничивать, поскольку подход к лечению этих двух состояний принципиально отличается.

<sup>9</sup> Согласно Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра (1992) воспалительные процессы в легких, вызываемые облигатными патогенами бактериальной или вирусной природы (лихорадка Q, туляремия, чума, брюшной тиф, корь, краснуха, грипп и др.), исключены из рубрики "Пневмония" и рассматриваются в рамках соответствующих нозологических форм.

*S. pneumoniae* к пенициллину составляет  $\geq 4$  мг/л<sup>10</sup>). В одном из исследований приводятся данные, согласно которым применение цефуроксима у больных пневмококковой ВП с бактериемией в случаях устойчивости возбудителя *in vitro* сопровождается худшим исходом по сравнению с иными направлениями терапии [30]. Примечательно при этом, что использование других  $\beta$ -лактамов, включая пенициллин, не влияет на летальность. Согласно результатам отдельных исследований резистентность к макролидам и "классическим" фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин) может быть причиной терапевтической неудачи. В противоположность этому, до настоящего времени случаи неэффективного лечения при использовании "новых" фторхинолонов (моксифлоксацин, гемифлоксацин), которые были бы обусловлены антибиотикорезистентностью, не описаны.

Факторами риска инфицирования *S. pneumoniae*, устойчивых к  $\beta$ -лактамам, являются возраст  $< 2$  лет или  $> 65$  лет, терапия  $\beta$ -лактамами в предшествующие 3 месяца, алкоголизм, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивные состояния или иммуносупрессивная терапия, контакт с детьми, посещающими детские сады. И хотя относительное прогностическое значение каждого из этих факторов риска не установлено, недавнее лечение антибиотиками, вероятно, имеет среди них наибольшее значение. Повторные курсы терапии  $\beta$ -лактамами, макролидами или фторхинолонами являются факторами риска резистентности *S. pneumoniae* к соответствующему классу антибиотиков. Однако остается неясным: одинакова ли степень этого риска для антибиотиков, различных по антипневмококковой активности, например, менее (ципрофлоксацин, левофлоксацин) и более (моксифлоксацин, гемифлоксацин) активных фторхинолонов?

Таким образом, рекомендации по назначению более активных препаратов больным ВП с высоким риском инфицирования лекарственноустойчивыми *S. pneumoniae* основаны на оценке клинической эффективности, а также на стремлении предотвратить селекцию и последующее распространение антибиотикорезистентности. И хотя повышение разовой / суточной дозы отдельных антибиотиков (пенициллин, цефалоспорины, левофлоксацин) в большинстве случаев способствует благоприятному исходу заболевания, использование высокоактивных препаратов может стабилизировать или даже снизить частоту лекарственной устойчивости.

### Внебольничный MRSA

В последнее время наблюдается рост числа пневмоний, вызванных внебольничными штаммами MRSA. Эти штаммы эпидемиологически, гено- и фенотипически отличаются от госпитальных штаммов MRSA. Они устойчивы к меньшему числу антибиотиков, чем госпитальные штаммы MRSA, и часто экспрессируют новый ген SCCmec (тип IV). Помимо этого,

большинство внебольничных штаммов MRSA несут ген лейкоцидина *Panton-Valentine* – токсина, обуславливающего тяжелое / осложненное течение пневмонии (деструкция / абсцедирование легочной ткани, эмпиема плевры, шок, дыхательная недостаточность). Присутствие внебольничных MRSA следует допускать у больных с абсцедированием легочных инфильтратов при отсутствии факторов риска анаэробной аспирационной пневмонии (заболевания десен и нарушения сознания, такие как мозговой инсульт, злоупотребление алкоголем, нарушения моторики пищевода). В этих случаях диагноз обычно не вызывает затруднений, а возбудитель часто высевается из мокроты и крови. В большинстве регионов внебольничный MRSA остается редкой инфекцией, но ожидается, что в ближайшей перспективе этот возбудитель может стать серьезной проблемой в лечении ВП.

### Эмпирическая антибактериальная терапия

#### Амбулаторное лечение

При амбулаторном лечении с учетом известных факторов риска рекомендуются следующие режимы антибактериальной терапии.

Пациенты, не имеющие сопутствующих заболеваний и факторов риска инфицирования *S. pneumoniae* с лекарственной устойчивостью: макролиды – азитромицин, кларитромицин или эритромицин (сильная рекомендация, уровень доказательности I) либо доксициклин (слабая рекомендация, уровень доказательности III).

При наличии сопутствующих хронических заболевания сердца, легких, печени или почек, сахарного диабета, алкоголизма, злокачественного новообразования, асплении, иммуносупрессивных состояний или применении иммуносупрессивных лекарственных препаратов; лечении антибиотиками в предшествующие 3 месяца (в этом случае следует выбирать другие классы антибиотиков) или присутствии других факторов риска инфицирования лекарственноустойчивым *S. pneumoniae*: "респираторные" фторхинолоны – моксифлоксацин, гемифлоксацин или левофлоксацин, 750 мг (сильная рекомендация, уровень доказательности I) или  $\beta$ -лактамы + макролид (сильная рекомендация, уровень доказательности I) – предпочтительнее высокие дозы амоксициллина, например по 1 г 3 раза в сутки, или амоксициллин-клавуланат по 2 г 2 раза в сутки. Альтернативными препаратами могут быть цефтриаксон, цефподоксим и цефуроксим (500 мг 2 раза в сутки); альтернативой макролидам является доксициклин (уровень доказательности II).

В регионах с широкой распространенностью ( $> 25\%$ ) высокой устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам (МПК  $\geq 16$  мкг/мл) у всех больных, в т. ч. без сопутствующей патологии, следует рассмотреть возможность применения альтернатив-

<sup>10</sup> Минимальная подавляющая концентрация (МПК).

ных направлений антибактериальной терапии – "респираторные" фторхинолоны,  $\beta$ -лактамы + макролиды (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Наиболее частыми возбудителями, выделяемыми в большинстве исследований при легкой (амбулаторной) ВП, являются *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Микоплазма чаще всего встречается среди больных < 50 лет без серьезной сопутствующей патологии и / или отклонений витальных параметров, в то время как *S. pneumoniae* чаще выделяется у пожилых больных и у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями. Значение антибактериальных препаратов, активных в отношении *Mycoplasma* и *Chlamydothyla*, является спорным, поскольку во многих случаях атипичная инфекция разрешается самопроизвольно. И, несмотря на то, что у детей, переносящих микоплазменную пневмонию, назначение макролидов укорачивало длительность клинических проявлений заболевания, до настоящего времени доказательств в пользу необходимости специфического лечения этих видов респираторных инфекций у взрослых недостаточно.

Макролиды ввиду их активности не только против *S. pneumoniae*, но и атипичных возбудителей в течение длительного времени назначались амбулаторным больным ВП в США. К этому классу антибиотиков относятся эритромицин, кларитромицин и азитромицин<sup>11</sup>). Будучи самым дешевым, эритромицин, тем не менее, редко используется в настоящее время из-за побочных желудочно-кишечных симптомов и слабой активности в отношении *H. influenzae*. Более высокая антигемофильная активность объясняет предпочтение в назначении азитромицина амбулаторным больным ВП и сопутствующей ХОБЛ.

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях сообщается об эффективности кларитромицина и азитромицина, назначаемых в рамках монотерапии амбулаторным больным ВП, хотя отдельные публикации свидетельствуют о клинической неэффективности этих антибиотиков при появлении резистентных штаммов. Если же такие пациенты госпитализируются и получают  $\beta$ -лактамы и макролиды, то все, как правило, выздоравливают без серьезных осложнений. У большинства из таких больных имели место факторы риска лекарственной устойчивости, в связи с этим согласно настоящим клиническим рекомендациям не следует проводить монотерапию макролидами. Иными словами, для больных со значительным риском инфицирования лекарственноустойчивыми *S. pneumoniae* монотерапия макролидами не рекомендуется. Доксидиклин включен в рекомендации в качестве рациональной (с экономической точки зрения) альтернативы макролидам по результатам исследований *in vitro*, свидетельствующим о сравнимой антипневмококковой активности (как уже говорилось выше, высокий уровень резистентности пневмококков к доксициклину

в России обуславливает нецелесообразность назначения этого антибиотика в рамках эмпирической терапии ВП).

Использование "респираторных" фторхинолонов для лечения амбулаторных больных ВП без сопутствующей патологии и / или отсутствия факторов риска инфицирования лекарственноустойчивыми *S. pneumoniae* не приветствуется ввиду того, что широкое использование этих препаратов может привести к селекции и последующему распространению устойчивых к фторхинолонам штаммов пневмококка. Впрочем, доля применения фторхинолонов при ВП в целом крайне мала и вряд ли приведет к повышению резистентности. Большого внимания заслуживает недавно опубликованное исследование, согласно которому многие амбулаторные больные, получавшие фторхинолоны, вообще не нуждались в антибактериальной терапии, дозы антибиотиков и продолжительность их приема часто оказывались некорректными, а в качестве терапии 1-й линии следовало назначать другие препараты. Подобное применение фторхинолонов способно довольно быстро вызвать формирование устойчивости к ним *S. pneumoniae*.

Сопутствующие заболевания или недавнее лечение антибиотиками повышают вероятность инфицирования лекарственноустойчивым *S. pneumoniae* и грамотрицательными энтеробактериями. В подобных клинических ситуациях предпочтительны следующие режимы эмпирической терапии: "респираторные" фторхинолоны (моксифлоксацин, гемифлоксацин или левофлоксацин, 750 мг в сутки) или комбинация антипневмококковых  $\beta$ -лактамов и макролида (или доксициклина). В соответствии с современными принципами фармакодинамики высокие дозы амоксициллина (по 1,0 г 3 раза в сутки) или амоксициллин-клавуланата (по 2,0 г 2 раза в сутки) должны быть эффективны против > 93 % штаммов *S. pneumoniae*. Цефуросим является альтернативой высоким дозам амоксициллина при возможности проведения парентеральной терапии. Также могут применяться отдельные представители пероральных цефалоспоринов (цефподоксим и цефуросим), но они менее эффективны *in vitro*, чем высокие дозы амоксициллина или цефтриаксона. Не следует назначать препараты того же класса, который пациент получал в недавнем прошлом.

Телитромицин – первый представитель кетолидных антибиотиков, разработанных на основе макролидов. Он активен в отношении штаммов *S. pneumoniae*, устойчивых к другим антибиотикам, обычно назначаемым при ВП (в т. ч. к пенициллину, макролидам и фторхинолонам). Имеются свидетельства сопоставимой эффективности телитромицина и антибиотиков сравнения (амоксициллина, кларитромицина, trovafloксацина). К сожалению, в настоящее время появились отдельные сообщения о его потенциальной жизнеугрожающей гепатотоксичности, в связи с этим международные эксперты высказываются

<sup>11</sup> Указаны только те макролидные антибиотики, которые разрешены к применению в США.

о необходимости дальнейших исследований по безопасности телитромицина до принятия окончательного решения о включении его в современные клинические рекомендации.

#### Лечение в стационаре (не в ОИТ)

В отделении общего профиля рекомендуются следующие режимы антибактериальной терапии.

"Респираторные" фторхинолоны (сильная рекомендация; уровень доказательности I).  
β-лактамы + макролиды (сильная рекомендация; уровень доказательности I). Предпочтительны следующие β-лактамы антибиотики: цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин (для отдельных больных эртапенем). Альтернативой макролидам является доксициклин. При аллергии к пенициллинам следует назначать "респираторные" фторхинолоны.

Рекомендации по комбинированной антибактериальной терапии (β-лактамы + макролиды) либо монотерапии фторхинолоном основаны на результатах ретроспективных исследований, свидетельствующих о достоверном снижении летальности в сравнении с назначением цефалоспоринов в рамках монотерапии. Согласно данным многочисленных проспективных исследований оба рекомендуемых режима эмпирической антибактериальной терапии характеризуются сопоставимо высокой клинической эффективностью. Главным фактором, определяющим выбор одного из рекомендуемых направлений лечения, является предшествующий прием антибиотиков в течение последних 3 месяцев.

Предпочтение отдается β-лактамам, эффективным против *S. pneumoniae* и других часто встречающихся типичных возбудителей без чрезмерно широкой антимикробной активности. В январе 2002 г. эксперты Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS, США) повысили значения МПК для цефотаксима и цефтриаксона в отношении неменингеальных штаммов *S. pneumoniae*. Эти новые пороговые величины означают, что неменингеальная инфекция, вызванная штаммами пневмококка, которые ранее расценивались как умеренно чувствительные или даже резистентные, может успешно лечиться обычными дозами указанных β-лактамов.

В настоящее время мы располагаем результатами исследований, свидетельствующих о сопоставимой клинической активности нового карбапенемного антибиотика эртапенема и цефтриаксона у больных ВП. Эртапенем характеризуется превосходной активностью в отношении анаэробных микроорганизмов, лекарственноустойчивых штаммов *S. pneumoniae* и большинства представителей семейства *Enterobacteriaceae*, включая продуценты β-лактамазы широкого спектра (кроме *P. aeruginosa*). Эртапенем может применяться в лечении больных ВП при наличии факторов риска инфицирования этими возбудителями, а также больных, недавно получавших антибиотики.

Тем не менее клинический опыт использования этого препарата до настоящего времени ограничен.

Согласно результатам ряда исследований монотерапия взрослых больных ВП в стационаре парентеральным азитромицином была столь же эффективна, что и терапия внутривенно вводимым цефуроксимом в сочетании с эритромицином (или без него), но лучше переносилась. В еще одном исследовании монотерапия азитромицином (в сравнении с альтернативными направлениями антибиотикотерапии, соответствующими клиническим рекомендациям) характеризовалась сравнимой летальностью и частотой повторных госпитализаций, но меньшей продолжительностью пребывания больных ВП в стационаре.

Приведенные исследования позволяют предположить, что монотерапия азитромицином может назначаться тщательно отобранным больным с нетяжелой ВП (госпитализированным по причинам, не связанным собственно с пневмонией), не имеющим факторов риска инфицирования лекарственноустойчивыми *S. pneumoniae* либо грамотрицательными микроорганизмами. Однако высокая частота устойчивости пневмококка к макролидам во многих странах требует, чтобы подобное лечение не входило в повседневную практику. У большинства госпитализированных больных первоначальная антибактериальная терапия должна проводиться внутривенно, но некоторые пациенты без факторов риска неблагоприятного исхода ВП могут получать пероральные препараты, особенно с высокой биодоступностью, например "респираторные" фторхинолоны.

#### Лечение в ОИТ

Больным, госпитализированным в ОИТ, рекомендуются следующие режимы антибактериальной терапии.

β-лактамы — цефотаксим, цефтриаксон или ампициллин-сульбактам + азитромицин (уровень доказательности II) или "респираторный" фторхинолон (сильная рекомендация, уровень доказательности I). При аллергии на пенициллины целесообразно назначать фторхинолон и азтреонам.

Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования, в ходе которого оценивалась сравнительная эффективность традиционной комбинированной антибактериальной терапии и монотерапии "респираторным" фторхинолоном больных тяжелой ВП, при обоих направлениях лечения исходы заболевания оказались сопоставимы [31]. При этом важно подчеркнуть, что в цитируемом исследовании не участвовали больные ВП, осложненной септическим шоком и острой дыхательной недостаточностью, требующей механической вентиляции легких. А поскольку септический шок и механическая вентиляция являются основными показаниями для госпитализации больных ВП в ОИТ, то для этой категории пациентов наиболее адекватной остается комбинированная антибактериальная терапия.

Для всех больных ВП, находящихся в ОИТ, следует обеспечить надежное антибактериальное "прикрытие" против *S. pneumoniae* и *Legionella spp.*, используя для этого антипневмококковые  $\beta$ -лактамы в сочетании с макролидами или "респираторными" фторхинолонами. Монотерапия респираторными фторхинолонами не показана при тяжелой ВП. Здесь же следует указать, что, по данным проспективных обсервационных и ретроспективных исследований, комбинированная антибактериальная терапия в случаях пневмококковой пневмонии с бактериемией характеризуется более низкой летальностью по сравнению с монотерапией. Механизм этого эффекта неясен, но такое преимущество четко прослеживается у больных с наиболее тяжелым течением заболевания и отсутствует при пневмококковой пневмонии без bacteremia. Таким образом, в обсуждаемой клинической ситуации комбинированная эмпирическая терапия рекомендуется как минимум в течение первых 48 ч или до получения результатов микробиологических исследований.

У больных с тяжелым течением ВП следует учитывать вероятность широкого спектра возбудителей заболевания, помимо *S. pneumoniae* и *Legionella spp.* Обзор 9 исследований, включивших 890 больных с ВП, находящихся в ОИТ, показал, что наиболее частыми возбудителями тяжелой пневмонии являлись (в порядке убывания частоты выделения) *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *H. influenzae*, представители семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.* [32]. Удельный вес атипичных возбудителей в этиологической структуре варьируется со временем, достигая по различным оценкам 20 % и более. Преобладающим атипичным возбудителем при тяжелой ВП является *Legionella pneumophila*.

Рекомендуемый режим эмпирической антибактериальной терапии тяжелой ВП должен быть активным в отношении 3 наиболее частых бактериальных возбудителей, всех атипичных микроорганизмов и известных видов семейства *Enterobacteriaceae*. MRSA и *P. aeruginosa* являются основными причинами, обуславливающими необходимость модификации стандартного лечения. При подозрении на присутствие этих микроорганизмов рекомендуются соответствующие дополнения и изменения в базисной эмпирической терапии.

При инфицировании *P. aeruginosa* следует использовать антипневмококковые и антисинегнойные  $\beta$ -лактамы антибиотики (пиперациллин-тазобактам, цефепим, имипенем или меропенем) в комбинации с ципрофлоксацином или левофлоксацином (последний — в дозе 750 мг в сутки). Альтернативу подобным схемам комбинированной антибактериальной терапии могут составить перечисленные  $\beta$ -лактамы антибиотики в сочетании с аминогликозидом и азитромицином или в сочетании с аминогликозидом и "респираторным" фторхинолоном. При аллергии на пенициллины  $\beta$ -лактамы антибиотики целесообразно заме-

нить азтреонамом (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Если известна чувствительность выделенного возбудителя, то лечение должно соответствовать этим данным. Альтернативные режимы антибиотикотерапии рекомендуются для больных, которые недавно получали пероральные фторхинолоны; в этих случаях следует использовать комбинации с аминогликозидами.

Клиническими факторами риска инфицирования *Pseudomonas spp.* являются легочные заболевания, протекающие с нарушением структуры легочной ткани (бронхоэктазы), либо повторные обострения тяжелой ХОБЛ с частыми курсами глюкокортикоидной и / или антибактериальной терапии, а также предшествующее лечение антибиотиками. Такие пациенты не обязательно нуждаются в направлении в ОИТ по поводу ВП, но вероятность инфицирования синегнойной палочкой остается весьма высокой, даже если они госпитализированы в отделение общего профиля. Ведущим фактором риска инфицирования другими значимыми грамотрицательными микроорганизмами, такими как *Klebsiella pneumoniae* или *Acinetobacter spp.*, является хронический алкоголизм.

При подозрении на внебольничную инфекцию MRSA к проводимой стандартной антибактериальной терапии следует добавить ванкомицин или линезолид (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Лучшим индикатором инфекции *S. aureus* является обнаружение скоплений грамположительных кокков в трахеальном аспирате или в правильно собранной и обработанной мокроте. Аналогичные находки при предварительной оценке результатов посева крови недостоверны ввиду высокого риска контаминации. Клиническими факторами риска ВП, вызванной *S. aureus*, являются терминальная стадия хронической почечной недостаточности, наркомания, переносимый грипп и предшествующая терапия антибиотиками (особенно фторхинолонами).

Для метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* эмпирическая терапия, включающая  $\beta$ -лактамы и иногда "респираторные" фторхинолоны, считается адекватной до получения результатов чувствительности и начала специфической терапии пенициллиназоустойчивыми полусинтетическими пенициллинами или цефалоспорины I поколения. Обе группы антибиотиков также активны против лекарственноустойчивого *S. pneumoniae*. Ни линезолид, ни ванкомицин не являются препаратами выбора для лечения ВП, вызванной метициллиночувствительным *S. aureus*.

Несмотря на то, что штаммы MRSA по-прежнему составляют меньшинство, повышенная летальность, связанная с неадекватной антибактериальной терапией, предполагает учет этого возбудителя при

эмпирическом подборе терапии, если существует вероятность присутствия внебольничного MRSA. Большинство штаммов внебольничного MRSA *in vitro* более чувствительны к не- $\beta$ -лактамам антибиотикам, в т. ч. к триметоприму / сульфаметоксазолу (ТМП / СМ) и фторхинолонам, чем госпитальные штаммы. Предшествующий опыт применения ТМП / СМ при других тяжелых инфекциях (эндокардит и септический тромбоз) показывает его меньшую эффективность по сравнению с ванкомицином. Требуется дальнейшее накопление информации и дополнительные исследования эффективности ТМП / СМ при ВП, вызываемой внебольничным MRSA. Ванкомицин никогда специально не изучался при ВП; линезолид более эффективен при бактериемии, вызванной *S. pneumoniae*, по сравнению с цефтриаксоном и превосходит ванкомицин в лечении нозокомиальной пневмонии, вызванной MRSA. Недавно появились новые антибиотики. Среди доступных на сегодняшний день препаратов даптомицин не должен применяться при ВП, а сведения об эффективности тайгецилина при пневмонии отсутствуют.

Проблема внебольничной инфекции MRSA заключается в развитии деструктивной пневмонии, что связывается с продукцией лейкоцидина *Panton-Valentine* и других токсинов. Ванкомицин не снижает продукцию токсина, а влияние ТМП / СМ и фторхинолонов на продукцию токсина не изучалось. Добавление клиндамицина или линезолида, подавляющих выработку токсина в лабораторных условиях, может обуславливать их особую роль в лечении подобных больных.

#### Возбудители, имеющие эпидемиологическое значение

Врачи должны знать об эпидемиологических ситуациях и / или факторах риска, которые могут потребовать использования альтернативных или специфических антибиотиков. Эти ситуации и особые возбудители, а также оптимальное лечение, представлены в табл. 8 и 9.

#### Целенаправленная антибактериальная терапия

После уточнения этиологии ВП надежными микробиологическими методами антибактериальная терапия должна быть ориентирована на выделенный возбудитель (рекомендации умеренной силы; уровень доказательности III).

Выбор соответствующего режима антибиотикотерапии может быть существенно упрощен (табл. 9), если удастся установить (или предположить) конкретный возбудитель заболевания. Диагностические процедуры, выявляющие этиологию пневмонии в течение 24–72 ч, по-прежнему могут применяться для уточнения направленности антибактериальной терапии. Эта информация часто доступна уже в момент перевода больного с парентерального на пероральное лечение и может использоваться при выборе соответствующих антибиотиков для приема внутрь. Так, например, при выделении пеницилли-

ночувствительного *S. pneumoniae* можно с успехом применять антибиотики узкого спектра действия (пенициллин или амоксициллин), что позволит уменьшить риск селекции лекарственноустойчивых штаммов.

Основная проблема при проведении целенаправленной терапии – ведение больных с бактериемической ВП, вызванной *S. pneumoniae*. Механизмы влияния комбинированной терапии на снижение летальности при бактериемической пневмококковой пневмонии окончательно еще не определены. Одним из объяснений подобного феномена может быть присутствие недиагностированной ко-инфекции атипичными возбудителями, составляющей по различным оценкам 18–38 %. Впрочем, при тяжелой ВП частота подобных случаев оказывается существенно ниже. Другим возможным объяснением может быть иммуномодулирующий эффект макролидов [34, 35]. Важно отметить, что в этих исследованиях эффект эмпирической антибактериальной терапии оценивался до получения результатов посевов крови, и не изучалась эффективность этиотропной терапии после того, как результаты посева крови становились известными. Успех комбинированного лечения особенно выражен у наиболее тяжелых больных ВП [36, 37]. Таким образом, прекращение комбинированной антибактериальной терапии после получения результатов посевов наиболее безопасно у больных, не находящихся в ОИТ.

Раннее начало лечения (в течение первых 48 ч с момента появления симптомов заболевания) осельтамивиром или занамивиром рекомендовано при гриппе типа А (сильная рекомендация; уровень доказательности I).

Применение осельтамивира и занамивира не рекомендуется у больных с неосложненным гриппом и длительностью симптомов более 48 ч (уровень доказательности I), но эти препараты можно использовать для контроля распространенности инфекции среди госпитализированных больных или в случаях "гриппозной" пневмонии (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Исследования, продемонстрировавшие, что лечение гриппа эффективно только при начале терапии в первые 48 ч от появления симптомов, выполнялись у больных с неосложненным гриппом [38–40]. Эффективность подобного лечения у больных, госпитализированных по поводу "гриппозной" или бактериальной пневмонии, осложнившей грипп, неизвестна. У госпитализированных взрослых больных гриппом, небольшое число которых имели рентгенологически подтвержденную пневмонию, лечение амантадином не дало явных преимуществ. Лечение противовирусными препаратами больных гриппом, диагностированным путем определения антигенов или при посеве, – необходимое дополнение к рутинной антибактериальной терапии, даже если рентгенологически подтвержденная пневмония вызвана бактериальной суперинфекцией.

## Рекомендуемая антибактериальная терапия при известной этиологии ВП

| Микроорганизм   | Антибиотики выбора  | Альтернативные антибиотики  |
|---|---|---|
| <b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>                            |   |   |
| пенициллиночувствительный (МПК < 2 мкг/мл)                        | Пенициллин G (бензипенициллин), амоксициллин  | Макролиды, цефалоспорины (пероральные: цефподоксим, цефпрозил, цефуроксим, цефдинир, цефдиторен или парентеральные: цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим), клиндамицин, доксициклин, "респираторные" фторхинолоны <sup>1</sup> |
| пенициллинорезистентный (МПК ≥ 2 мкг/мл)                          | Препарат выбирается на основе чувствительности, включая цефотаксим, цефтриаксон, "респираторные" фторхинолоны                               | Ванкомицин, линезолид, высокие дозы амоксициллина (3 г в сутки при МПК пенициллина ≤ 4 мкг/дл)  |
| <b><i>Haemophilus influenzae</i></b>                              |   |   |
| β-лактамазы (-)   | Амоксициллин  | Фторхинолоны, доксициклин, азитромицин, кларитромицин <sup>2</sup>  |
| β-лактамазы (+)   | Цефалоспорины II и III поколений, амоксициллин / клавуланат   | Фторхинолоны, доксициклин, азитромицин, кларитромицин <sup>2</sup>  |
| <b><i>Mycoplasma pneumoniae</i> / <i>Chlamydia pneumoniae</i></b> |   |   |
|   | Макролиды, тетрациклин  | Фторхинолоны  |
| <b><i>Legionella spp.</i></b>                                     |   |   |
|   | Фторхинолоны, азитромицин   | Доксициклин   |
| <b><i>Chlamydia psittaci</i></b>                                  |   |   |
|   | Тетрациклин   | Макролиды   |
| <b><i>Coxiella burnetii</i></b>                                   |   |   |
|   | Тетрациклин   | Макролиды   |
| <b><i>Francisella tularensis</i></b>                              |   |   |
|   | Доксициклин   | Гентамицин, стрептомицин  |
| <b><i>Yersinia pestis</i></b>                                     |   |   |
|   | Стрептомицин, гентамицин  | Доксициклин, фторхинолоны   |
| <b><i>Bacillus anthracis</i> (ингаляция)</b>                      |   |   |
|   | Ципрофлоксацин, левофлоксацин, доксициклин (обычно со 2-м антибиотиком)   | Другие фторхинолоны, β-лактамы (при чувствительности к ним), рифампицин, клиндамицин, хлорамфеникол   |
| <b>Enterobacteriaceae</b>   |   |   |
|   | Цефалоспорины III поколения, карбапенем <sup>3</sup> (препарат выбора, если микроорганизм является продуцентом β-лактамаз широкого спектра) | β-лактамный антибиотик / ингибитор β-лактамаз <sup>4</sup> , фторхинолоны   |
| <b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>                              |   |   |
|   | Антисинегнойный β-лактамный антибиотик <sup>5</sup> + ципрофлоксацин или левофлоксацин <sup>6</sup> или аминогликозид                       | Аминогликозид + ципрофлоксацин или левофлоксацин  |
| <b><i>Burkholderia pseudomallei</i></b>                           |   |   |
|   | Карбапенем, цефтазидим  | Фторхинолон, ТМП / СМ   |
| <b><i>Acinetobacter spp.</i></b>                                  |   |   |
|   | Карбапенем  | Цефалоспорин: аминогликозид, ампициллин / сульбактам, колистин  |
| <b><i>Staphylococcus aureus</i></b>                               |   |   |
| метициллиночувствительный   | Антистафилококковый пенициллин <sup>7</sup>   | Цефазолин, клиндамицин  |
| метициллинорезистентный   | Ванкомицин или линезолид  | ТМП / СМ  |
| <b><i>Bordetella pertussis</i></b>                                |   |   |
|   | Макролид  | ТМП / СМ  |
| <b>Анаэробы (аспирация)</b>                                       |   |   |
|   | β-лактамный антибиотик / ингибитор β-лактамаз <sup>4</sup> , клиндамицин  | Карбапенем  |
| <b>Вирусы гриппа</b>  |   |   |
|   | Осельтамивир или занамивир  |   |
| <b><i>Mycobacterium tuberculosis</i></b>                          |   |   |
|   | Изониазид + рифампицин + этамбутол + пиразинамид  | См. специальные рекомендации [33]   |
| <b><i>Coccidioides spp.</i></b>                                   |   |   |
|   | При неосложненной инфекции у иммунокомпетентного индивида терапия обычно не рекомендуется; при необходимости – итраконазол, флюконазол      | Амфотерицин В   |
| <b>Гистоплазмоз</b>   |   |   |
|   | Итраконазол   | Амфотерицин В   |
| <b>Бластомикоз</b>  |   |   |
|   | Итраконазол   | Амфотерицин В   |

Примечание: выбор антибиотика может осуществляться соответственно результатам теста на чувствительность и рекомендациям региональных экспертов (необходимые дозы также следует обсуждать с местными специалистами); ТМП / СМ – триметоприм / сульфаметоксазол; <sup>1</sup> – левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин (при пенициллиночувствительном *S. pneumoniae* не являются препаратами 1-й линии); ципрофлоксацин назначают при легионеллезной и большинстве грамотрицательных инфекции (в т. ч. *H. influenzae*); <sup>2</sup> – в отношении *H. influenzae* азитромицин более активен *in vitro*, чем кларитромицин; <sup>3</sup> – имипенем / циластатин, меропенем, эртапенем; <sup>4</sup> – пиперациллин / тазобактам, тикарциллин / клавуланат, ампициллин / сульбактам или амоксициллин / клавуланат; <sup>5</sup> – тикарциллин, пиперациллин, цефтазидим, цефепим, азтреонам, имипенем, меропенем; <sup>6</sup> – 750 мг в сутки; <sup>7</sup> – нафциллин, оксациллин, флулоксациллин.

Учитывая высокую противогриппозную активность, минимальную вероятность формирования резистентности и развития бронхоспазма препаратом выбора у госпитализированных больных является осельтамивир. Ингибиторы нейраминидазы эффективны как в отношении вирусов гриппа типа А, так и типа В, в то время как ингибиторы М<sub>2</sub>-протеиновых каналов вириона – амантадин и римантадин – активны только против вируса гриппа А. Помимо этого, вирусы, циркулирующие в последнее время в

США и Канаде, часто оказываются резистентными к ингибиторам М<sub>2</sub>-протеиновых каналов вируса. Таким образом, ни амантадин, ни римантадин не должны назначаться для лечения или химиопрофилактики гриппа А в США до получения результатов повторного исследования чувствительности циркулирующего вируса гриппа типа А к этим противовирусным препаратам.

Раннее начало лечения гриппа у амбулаторных взрослых больных ингаляционным занамивиром или

пероральным осельтамивиром снижает вероятность развития осложнений со стороны нижних отделов дыхательных путей, что проявляется снижением частоты назначения антибактериальных препаратов у этой категории пациентов. Этот опыт имеет очевидное значение при амбулаторном лечении пневмонии и может быть использован у больных, первоначально госпитализированных по поводу гриппа.

Ацикловир, вводимый парентерально, показан в лечении пневмонии на фоне ветряной оспы или простого герпеса. В отношении других пневмоний, вызванных вирусом парагриппа, РСВ, аденовирусом, метапневмовирусом, ТОРС-ассоциированным коронавирусом и хантавирусом, противовирусное лечение с доказанной эффективностью отсутствует. Все больные с вирусными пневмониями имеют высокий риск бактериальной суперинфекции.

### Пандемии гриппа

Пациенты с симптомами гриппоподобного заболевания, контактировавшие с домашней птицей в очагах, ранее инфицированных вирусом H5N1, должны обследоваться на наличие этой инфекции (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

При подозрении на инфицирование вирусом H5N1 больному следует назначить осельтамивир (уровень доказательности II) и антибактериальные препараты, активные против *S. pneumoniae* и *S. aureus* — наиболее частых возбудителей бактериальной пневмонии при гриппе (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Недавние случаи птичьего гриппа у человека, вызванные вирусом гриппа А (H5N1), во Вьетнаме, Таиланде, Камбодже, Китае, Индонезии, Египте и Турции продемонстрировали возможность развития пандемии этой инфекции в ближайшем будущем. Тяжесть птичьего гриппа у человека отличает это заболевание от обычного сезонного гриппа. Дыхательная недостаточность, требующая госпитализации и интенсивной терапии, наблюдалась в большинстве из более чем 140 диагностированных случаев, а летальность составила около 50 % [41–43].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяют 6 фаз в развитии пандемии гриппа в зависимости от повышения степени риска и реакции органов здравоохранения [44]. В период существующей сегодня фазы опасности пандемии (фаза 3: случаи новой гриппозной инфекции без подтвержденной передачи от человека к человеку) исследования должны фокусироваться на всех подозрительных случаях в регионах, где подтверждена инфекция H5N1 среди домашней птицы, а также на определении направления движения этого штамма в незараженных странах. Ранние клинические проявления инфекции H5N1 включают стойкую лихорадку, кашель и дыхательную недостаточность, прогрессирующую в течение 3–5 дней, лимфопению. Большинство больных в областях, где имели место

случаи или было подозрение на распространение вируса гриппа H5N1, имели контакт с больной и павшей птицей, хотя распознавание вспышек инфекции среди птицы иногда приводило к диагностике отдельных случаев заболевания и у человека.

Экспресс-тесты выявления вируса гриппа А, доступные у постели больного, используются в некоторых ситуациях и для скрининга птичьего гриппа. На сегодняшний день наиболее чувствительным методом диагностики H5N1-инфекции является ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ), используемая при исследовании мазков из глотки. Исследование мазков из носоглотки, смывов, аспиратов, жидкости БАЛ, ткани легкого, фекалий также дает положительные результаты при ПЦР-РВ и посеве с вариабельной частотой. Материал при подозрении на птичий грипп следует отправлять в лаборатории с соблюдением противоэпидемических мер; в каждом случае следует информировать органы управления здравоохранением для организации транспортировки материала и эпидемиологической оценки ситуации. При более поздних фазах продолжающейся пандемии исследование может понадобиться гораздо большему числу больных, в связи с чем необходимо организовать соответствующее лечение и противинфекционный контроль, а также установить степень распространения пандемии. Рекомендации по такому тестированию будут разрабатываться экспертами CDC и WHO (<http://www.cdc.gov> и <http://www.who.int>).

Больным с подтвержденной инфекцией или при подозрении на H5N1 должен назначаться осельтамивир. В большинстве случаев вирус H5N1, выделяемый после 2004 г., чувствителен к ингибиторам нейраминидазы осельтамивиру и занамивиру и устойчив к амантадину и римантадину. Рекомендуется 5-дневный курс лечения осельтамивиром (75 мг 2 раза в сутки). Помимо этого, следует соблюдать известные меры предосторожности для предотвращения воздушно-капельного распространения инфекции. Медицинский персонал должен носить респираторы (размер N-95 или больше) во время медицинских манипуляций, сопряженных с высокой вероятностью контакта с инфекционным аэрозолем.

Бактериальная суперинфекция, особенно пневмония, является серьезным осложнением при гриппе. Бактериальными возбудителями пневмонии у пациентов, переносящих грипп, чаще всего являются *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* и стрептококки группы А. Напротив, легионеллы, хламидии и микоплазмы не имеют большого значения при развитии вторичной бактериальной постгриппозной пневмонии. Таким образом, адекватная антибактериальная терапия может быть представлена цефотаксимом, цефтриаксоном и "респираторными" фторхинолонами. Лечение ванкомицином, линезолидом и другими препаратами, активными против внебольничного MRSA, должно ограничиваться пациентам с подтвержденной инфекцией или "подозрительной" клинической симптоматикой (шок, деструкция легочной ткани). Поскольку во время

пандемии нередко возникает недостаток в антибактериальных и противовирусных препаратах, то соответствующее использование диагностических тестов будет иметь большее значение для определения целенаправленной терапии, когда это возможно, особенно у госпитализированных больных.

### Время до введения первой дозы антибиотика

Для больных ВП, поступающих в стационар через приемное отделение, 1-я доза антибиотика должна быть введена еще в приемном отделении (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

На время до 1-го введения антибиотика при ВП обращать особое внимание стали относительно недавно. Этот акцент аргументируется результатами 2 ретроспективных исследований, в ходе которых удалось продемонстрировать статистически значимое снижение летальности среди госпитализированных больных ВП с ранним началом антибактериальной терапии [45, 46]. Разработчиками 1-го из исследований [46] было предложено пороговое время – 8 ч, но последующий анализ показал, что более низкая летальность наблюдалась при пороговом времени, равном 4 ч [45]. Однако данные ряда проспективных исследований не продемонстрировали улучшения выживаемости при увеличении доли больных ВП, начавших лечиться антибиотиками в первые 4–8 ч [47, 48]. Раннее назначение антибиотиков также не укорачивает сроки достижения клинической стабильности пациента, а время введения 1-й дозы не коррелирует с длительностью его пребывания в стационаре. Важно также подчеркнуть, что в уже упоминавшихся исследованиях [45, 46] больные, получившие антибиотики в первые 2 ч после врачебного осмотра, оказались клинически более тяжелыми, нежели пациенты, которым антибактериальная терапия начиналась спустя 2–4 ч после поступления в приемное отделение. В силу этих причин авторы настоящих рекомендаций не сочли возможным определять конкретный временной интервал до введения 1-й дозы антибиотика. Вместе с тем эксперты рекомендуют начинать антибактериальную терапию как можно раньше после установления предварительного диагноза заболевания.

Общеизвестно, что отсрочка начала антибактериальной терапии имеет нежелательные последствия при многих инфекциях. Для больных, находящихся в жизнеугрожающем состоянии, следует стремиться к раннему началу антибактериальной терапии, хотя проспективные данные, которые подтверждали бы обоснованность подобной рекомендации, отсутствуют. Весьма остро проблема своевременности начала лечения встает при использовании антибиотиков, вводимых 1 раз в сутки. В связи с этим авторы рекомендаций считают, что оптимальным решением этого вопроса должно быть назначение 1-й дозы антибиотика еще при нахождении пациента в приемном отделении стационара.

### Перевод больного ВП с внутривенной на пероральную антибактериальную терапию

При достижении гемодинамической стабильности и клинического улучшения, если пациент способен принимать лекарства внутрь и у него нормально функционирует желудочно-кишечный тракт, следует осуществить переход с внутривенного на пероральный путь введения антибиотиков (сильная рекомендация; уровень доказательности II).

Выписка больного производится при достижении клинической стабильности состояния, отсутствии других медицинских проблем и наличии социально-бытовых условий, позволяющих продолжать лечение амбулаторно. При назначении пероральных препаратов наблюдение в стационаре обязательно (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности II).

При назначении активных антибиотиков с высокой биодоступностью основным фактором, позволяющим перевести пациента, находящегося не в ОИТ, с внутривенной на пероральную антибактериальную терапию, является возможность самостоятельно принимать пищу. В настоящее время определены критерии раннего перехода с внутривенной на пероральную терапию без ущерба конечной эффективности лечения (табл. 10). В целом у  $\frac{2}{3}$  больных ВП в первые 3 дня достигается клиническое улучшение, соответствующее приведенным критериям, а у абсолютного большинства пациентов, не находящихся в ОИТ, клиническая стабилизация происходит к 7-му дню лечения.

Результаты ряда исследований, выполненных в последнее время, допускают более мягкие критерии перехода с парентеральной антибактериальной терапии на прием антибиотиков внутрь. В частности, предлагается осуществлять подобный переход в заранее определенное время, независимо от актуального клинического результата [52].

Необходимость пребывания больного ВП в стационаре после достижения клинической стабильности – вопрос спорный, несмотря на то, что врачи обычно предпочитают наблюдать больных, получающих пероральную терапию,  $\geq 1$  дня. Между тем, даже при пневмококковой пневмонии с бактериемией, после достижения клинической стабильности необходимости в продолжении внутривенного введения антибиотиков нет, и пациент может быть переведен на пероральную терапию. Такие больные, как правило, требуют более длительного времени (на  $\sim 0,5$  дня) для достижения клинически стабильного состояния, нежели пациенты без бактериемии. Наблюдение же в стационаре после перехода на прием антибиотиков внутрь имеет минимальное преимущество и повышает стоимость лечения.

Перевод пациента на амбулаторное лечение возможен после начала приема пероральных антибиотиков, если при этом отсутствуют необходимость медикаментозной коррекции сопутствующих заболеваний,

дальнейшего диагностического обследования или же известные социальные причины. Хотя очевидно, что клинически стабильные больные могут быть выписаны из стационара и продолжить прием пероральных антибиотиков на дому, при решении вопроса о переводе на амбулаторное лечение не следует ждать присутствия всех критериев клинической стабильности. Например, не все исследователи считают обязательным при решении этого вопроса дожидаться нормализации числа лейкоцитов периферической крови. В этом плане показательны результаты исследования *E.A. Halm et al.* [53] Используя критерии клинической стабильности, представленные в табл. 10, авторы показали, что 19,1 % из 680 наблюдавшихся ими больных были выписаны из стационара, имея  $\geq 1$  признака нестабильности. При этом частота летальных исходов или повторных госпитализаций составила 10,5 % в группе больных, не имевших признаков нестабильности, 13,7 % – в группе больных с 1 признаком нестабильности и у 46,2 % – в группе больных с  $\geq 2$  признаками нестабильности. В целом, больные с более высоким классом по шкале PSI требовали большего времени для достижения клинической стабильности, нежели пациенты с более благоприятным прогнозом заболевания. Эти данные отражают тот факт, что у пожилых пациентов с многочисленными сопутствующими заболеваниями ВП нередко разрешается медленнее, что обуславливает необходимость раннего начала реабилитационных мероприятий и организации соответствующего наблюдения.

При переводе больного на пероральную антибактериальную терапию, как правило, используются либо те же антибиотики, которые вводились до этого в парентеральной лекарственной форме, либо антибиотики того же класса. При этом нет необходимости переводить пациента на прием внутрь антибиотиков другого класса (например, фторхинолонов) из-за их более высокой биодоступности, если получен хороший ответ на терапию. Если больному была начата парентеральная комбинированная терапия ( $\beta$ -лактамы + макролиды), а в последующем было установлено, что пневмония не вызвана лекарственноустойчивым штаммом *S. pneumoniae* или грамотрицательными энтеробактериями, то в дальнейшем без ущерба эффективности лечения можно осуществить переход на монотерапию макролидом.

**Таблица 10**  
**Критерии клинической стабильности [49–51]**

|   |
|---|
| Температура тела $\leq 37,8$ °C   |
| Частота сердечных сокращений $\leq 100$ в 1 мин   |
| Частота дыхания $\leq 24$ в 1 мин   |
| Систолическое артериальное давление $\geq 90$ мм рт. ст.  |
| Сатурация артериальной крови $\geq 90$ % или $pO_2 \geq 60$ мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом |
| Возможность приема лекарства внутрь*  |
| Отсутствие нарушений сознания*  |

Примечание:  $pO_2$  – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; \* – критерии, важные для принятия решения о выписке или переводе больного на пероральные препараты, но необязательные для заключения о неэффективности лечения.

## Длительность антибактериальной терапии

Антибактериальная терапия может быть завершена, если больной ВП получал лечение  $\geq 5$  дней (уровень доказательности I), у него в течение последних 48–72 ч нормализовалась температура тела и имеет место  $\leq 1$  критерия клинической нестабильности (табл. 10), обусловленного основным заболеванием (уровень доказательности II; рекомендация умеренной силы).

Более продолжительное лечение необходимо в тех случаях, когда инициальная терапия не оказала воздействия на выделенный возбудитель или при развитии осложнений пневмонии, например, менингита или эндокардита (слабая рекомендация; уровень доказательности III).

В большинстве случаев при ВП антибактериальная терапия продолжается в течение 7–10 дней и более, но только в нескольких исследованиях оценивалась оптимальная длительность лечения, как для амбулаторных, так и для госпитализированных больных. Сравнительные исследования эффективности коротких и привычных (по длительности) курсов антибактериальной терапии не выявили достоверных различий, как у амбулаторных, так и у госпитализированных больных ВП при условии, что проводимое лечение оказывалось адекватным [54]. Весьма трудно, если вообще возможно, определить равную длительность лечения для всех потенциально эффективных при пневмонии антибиотиков, поскольку некоторые из них (например, азитромицин) назначаются коротким курсом, что объясняется его длительным периодом полувыведения из очага инфекционного воспаления легочной ткани.

В исследованиях по оценке эффективности и безопасности азитромицина у амбулаторных больных ВП антибиотик назначался в течение 3–5 дней; имеются отдельные сообщения об эффективности его 1-кратного приема пациентами с атипичной пневмонией [54–56]. Впрочем, подобные результаты нельзя переносить на другие антибиотики с более коротким периодом полувыведения. В недавно проведенных исследованиях было показано, что, например, относящийся к классу кетолидов телитромицин может с успехом применяться у амбулаторных больных в течение 5–7 дней, а также у больных с более тяжелым течением ВП ( $\geq$  III прогностические классы по шкале PSI), в т. ч. при пневмококковой пневмонии с бактериемией [57]. А левофлоксацин в высоких дозах (750 мг в сутки), назначаемый в течение 5 дней, вызывал нормализацию температуры тела к 3-му дню лечения у большего числа больных по сравнению с традиционным режимом дозирования антибиотика (500 мг в сутки в течение 7–10 дней) – 49,1 % и 38,5 % соответственно ( $p = 0,03$ ) [54]. На основании этих данных минимальная продолжительность антибактериальной терапии, потенциально эффективной при обычных формах ВП, должна составлять 5 дней.

Как уже обсуждалось выше, у большинства больных ВП клиническая стабилизация достигается

в первые 3–7 дней лечения, в связи с чем более продолжительная антибактериальная терапия требуется редко. Пациенты с сохраняющимися критериями клинической нестабильности часто нуждаются в повторных госпитализациях и потому не могут рассматриваться в качестве кандидатов на проведение коротких курсов лечения. Непродолжительный прием антибиотика может оказаться недостаточным (неадекватным) для больных с бактериемической пневмококковой пневмонией (риск развития эндокардита и других "глубоких" инфекций), менингитом или эндокардитом, осложнившимися течением пневмонии, а также для пациентов с другими, менее часто встречающимися возбудителями (например, *Burkholderia pseudomallei* или эндемичные грибы). 8-дневный курс антибактериальной терапии при нозокомиальной пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, гораздо чаще приводил к рецидиву заболевания, нежели 15-дневное лечение. Пока неясно, насколько эти результаты можно распространить на другие случаи ВП, но появление очагов распада легочной ткани или других признаков некротического процесса в легких требуют продолжительного лечения. Исследования по изучению оптимальных сроков антибактериальной терапии концентрируются на больных ВП, получающих эмпирическую терапию, тогда как достоверные сведения о необходимой длительности приема антибиотиков в случаях неэффективности стартового лечения отсутствуют.

### Другие направления терапии больных ВП

Для больных ВП и септическим шоком при отсутствии эффекта от адекватной регидратации следует обсудить вопрос о целесообразности лечения дротрекогином- $\alpha$  в течение первых 24 ч с момента госпитализации (слабая рекомендация; уровень доказательности II).

Активированный дротрекогин- $\alpha$  – 1-й иммуномодулятор, эффективность которого была доказана при тяжелом сепсисе [58]. Эксперты FDA рекомендуют применение этого препарата у больных с высоким риском летального исхода и суммарной оценкой  $\geq 25$  баллов по шкале APACHE II (*Acute Physiologic and Chronic Health Assessment*). Наиболее демонстративное снижение летальности было отмечено при пневмококковой инфекции (относительный риск – 0,56; 95 %-ный ДИ – 0,35–0,88) [59]. В последующем было установлено, что более выраженный эффект наблюдается при раннем начале лечения. У больных с тяжелой непневмококковой ВП, получавших адекватную антибактериальную терапию, применение активированного дротрекогина- $\alpha$  не оказывало влияния на показатель летальности.

Несмотря на то, что эффективность активированного дротрекогина- $\alpha$  отчетливо выше у больных ВП, имеющих высокий балл по шкале APACHE II, этот критерий в изолированном виде не может считаться адекватным для отбора больных, подходящих для такого лечения. Граница интегральной балльной оценки

( $\geq 25$  баллов) была выбрана для межгруппового анализа среди больных с тяжелым сепсисом и потому не может быть адресована только больным с тяжелой ВП. Использование наличия полиорганной недостаточности в качестве показателя для назначения активированного дротрекогина- $\alpha$  (критерий Европейского регуляторного агентства) не смогло продемонстрировать благоприятного влияния препарата на летальность у данной категории пациентов [60].

Таким образом, помимо больных с септическим шоком активированный дротрекогин- $\alpha$  может применяться у других больных с тяжелой ВП. Больные с лейкопенией на фоне септического шока имеют крайне высокий риск летального исхода и развития ОРДС и, следовательно, являются потенциальными кандидатами для данного лечения. Напротив, преимущества активированного дротрекогина- $\alpha$  до конца не изучены у больных с дыхательной недостаточностью, вызванной в большей степени обострением сопутствующей патологии легких, чем пневмонией как таковой.

Больные с тяжелой ВП и гипотензией, нуждающиеся в регидратации, должны быть обследованы на предмет выявления скрытой надпочечниковой недостаточности (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности II).

В ходе крупного многоцентрового исследования было показано, что стрессовые дозы (200–300 мг в сутки) гидрокортизона или эквивалентные дозы другого глюкокортикоида улучшают исходы в группе больных с септическим шоком и потребностью в вазопрессорах (в т. ч. больные тяжелой ВП), у которых уровень кортизола не менялся должным образом в ответ на стимуляцию [61]. Помимо этого, согласно результатам еще 3 пилотных исследований с ограниченной мощностью выборки глюкокортикоиды оказываются эффективным и у больных с тяжелой ВП без шока [62–64]. Впрочем, небольшие размеры выборки и исходная разница между группами больных не позволяют сопоставить полученные результаты. Хотя критерии заместительной терапии глюкокортикоидами остаются неоднозначными, при решении вопроса о целесообразности их назначения больным с тяжелой ВП необходимо определение уровня кортизолемии. И при назначении глюкокортикоидов следует тщательно мониторировать уровень глюкозы крови.

Больным с гипоксемией либо ОРДС следует осторожно проводить пробную неинвазивную вентиляцию, если они не нуждаются в немедленной интубации ввиду тяжелой гипоксемии ( $PaO_2 / FiO_2 < 150$ ) и 2-сторонней инфильтрации легких (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности I).

Больным ВП, течение которой осложнено гипоксемией или ОРДС, но не нуждающимся в немедленной интубации, следует осуществить пробную

неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ) [65]. Такая тактика особенно эффективна у больных с сопутствующей ХОБЛ. При таком подходе потребность в последующей интубации снижается более чем на 25 % [66]. Проведение НВЛ использовать ее у больных с продуктивным кашлем, если объем мокроты не слишком велик. Быстрое выявление неэффективности пробной НВЛ имеет большое прогностическое значение, поскольку рядом авторов сообщается о неблагоприятных исходах у больных, которым все же потребовалась интубация после длительной НВЛ [67]. В течение первых 1-2 ч НВЛ факторами, прогнозирующими ее неэффективность и необходимость срочной интубации, являются отсутствие уменьшения частоты дыхания и улучшения оксигенации, а также отсутствие снижения парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови у больных с исходной гиперкапнией. НВЛ оказывается неэффективной у пациентов с ОРДС, который сложно отличить от 2-сторонней ВП. Больным ВП, течение которой осложнено тяжелой гипоксемией ( $PaO_2 / FiO_2 < 150$ ), проведение НВЛ не показано.

У интубированных больных с 2-сторонней пневмонией или ОРДС должна осуществляться вентиляция с низкими дыхательными объемами — 6 см<sup>3</sup>/кг идеального веса тела (сильная рекомендация; уровень доказательности I).

Дифференциальная диагностика между 2-сторонней пневмонией и ОРДС затруднена, но иногда это не имеет большого значения. Так, было показано, что использование вентиляции с низкими дыхательными объемами улучшает выживаемость обеих категорий пациентов [68]. Пневмония, в основном ВП, в этом исследовании была частой причиной ОРДС, и эффективность вентиляции с низкими дыхательными объемами у больных с ВП была такой же, как и в изучаемой когорте в целом. Снижение абсолютного риска летального исхода при пневмонии составило 11 %, т. е. для предотвращения 1 летального исхода нужно было пролечить 9 пациентов.

Другие аспекты ведения больных ВП с тяжелым сепсисом и септическим шоком не имеют существенных отличий от ведения аналогичных пациентов с другими входными воротами инфекции [69]<sup>12</sup>.

### Ведение больных ВП, "не отвечающих" на лечение

Ввиду известных объективных и субъективных ограничений доступных методов этиологической диагностики в настоящее время большинство больных ВП получают эмпирическую антибактериальную терапию. Весьма важным при этом становится разработка оптимальной тактики при ведении больных, не отвечающих на проводимое лечение.

В целом у 6–15 % госпитализированных пациентов отсутствует ожидаемый эффект от первоначальной антибактериальной терапии [51, 70–72]. Частота неэффективности лечения среди амбулаторных больных ВП известна менее определенно, поскольку соответствующие исследования в этом направлении не проводились. Согласно результатам масштабного популяционного исследования, включавшего оценку эффективности антибактериальной терапии больных ВП, 60 % из числа которых были госпитализированы, практически каждый третий пациент до поступления в приемное отделение стационара осматривался врачом первичного звена, и среди них случаев неэффективности лечения не наблюдалось [73]. В противоположность этому, из числа больных ВП, поступающих в ОИТ, около 40 % демонстрируют ухудшение даже после первоначальной стабилизации своего состояния в отделении [72].

Летальность среди больных ВП, "не отвечающих" на лечение, возрастает в несколько раз по сравнению с больными, демонстрирующими адекватный ответ на проводимую терапию. Так, в частности, согласно данным *B. Roson et al.* [70] летальность при ранней неэффективности антибактериальной терапии ВП достигает 27 %.

### Определение и классификация

Рекомендуется применять систематическую классификацию возможных причин неэффективности лечения, основанную на учете времени возникновения и типе неэффективности (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности II) — табл. 11.

Термин "пневмония, не отвечающая на лечение" используется для описания клинической ситуации, при которой, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, не достигается адекватного клинического ответа. К сожалению, отсутствие в литературе четкого и общепринятого определения затрудняет изучение этой ситуации в клинических исследованиях. Недостаточный ответ на терапию варьируется также в зависимости от места лечения. У амбулаторных больных неэффективность лечения значительно отличается от аналогичной ситуации у больных, находящихся в ОИТ. Большое значение имеют также сроки оценки результатов терапии. Клиническое значение и прогностические последствия лихорадки, сохраняющейся после 1-го дня лечения, существенно отличаются от таковых в случаях лихорадки, сохраняющейся или возобновляющейся через 7 дней терапии.

В табл. 11 приведены основные причины неэффективности антибактериальной терапии больных ВП [72, 74, 75]. У госпитализированных больных выявляются 2 типа неэффективности лечения:

<sup>12</sup> Уже после выхода в свет рекомендаций Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества (2007) были опубликованы новые клинические рекомендации по ведению больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком — *R.P. Dellinger, M.M. Levy, J. Carlet et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008; 36: 296–327.

- 1-й тип – прогрессирующая пневмония или истинное клиническое ухудшение с развитием острой дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки, и / или септического шока, обычно развивающихся в первые 72 ч от момента поступления больного ВП в стационар. По различным оценкам около половины больных ВП, которые в конечном счете оказываются в ОИТ, переводятся туда ввиду ухудшения состояния из отделений общего профиля, куда они первоначально поступали [76]. Прогрессирующее ухудшение состояния больного с развитием острой дыхательной недостаточности или гипотензии спустя 72 ч после начала лечения часто обуславливается обострением сопутствующих заболеваний или присоединением нозокомиальной суперинфекции.
- 2-й тип неэффективности лечения – персистирующая пневмония или пневмония, "не отвечающая" на лечение, определяется отсутствием известных критериев клинической стабильности (табл. 10) или отсрочкой их достижения.

При использовании этих критериев у большей части больных достижение клинической стабильности наблюдается в течение первых 3 дней лечения, но в каждом 4-м случае для этого необходимо более продолжительное время ( $\geq 6$  дней) [77]. Более строгое определение для каждого из критериев и более высокий класс риска больного ВП по шкале PSI обычно сопровождаются более медленным достижением клинически стабильного состояния. При отсутствии эффекта от проводимой терапии в первые 72 ч возникает необходимость в переводе в ОИТ  $< 1\%$  больных ВП [78]. Учитывая эти результаты, решение о наличии или отсутствии "ответа" на проводимую терапию следует принять не позднее 72 ч от ее начала. Модификация антибактериальной терапии в этот период оправдана только при прогрессирующей

ухудшении состояния больного, а также при получении результатов культурального исследования или эпидемиологических данных, заставляющих утвердиться в альтернативной этиологии заболевания.

Наконец, для обозначения клинической ситуации, при которой на фоне потенциально эффективной терапии достигается клиническое улучшение (выздоровление) больного, но при этом в течение  $> 30$  дней сохраняются очагово-инфильтративные изменения в легких (т. е. отсутствует рентгенологическое выздоровление), следует использовать термины "неразрешающаяся" или "медленно разрешающаяся пневмония"<sup>13)</sup> [79].

Среди факторов риска неэффективности лечения больных ВП есть и так называемые модифицируемые, на которые можно оказать воздействие [70, 71]. Так, в частности, применение "респираторных" фторхинолонов, независимо от других факторов, обуславливает лучший исход заболевания, в то время как антибактериальная терапия, не соответствующая современным клиническим рекомендациям, характеризуется большей частотой случаев ранней неэффективности лечения. В табл. 12 суммированы факторы, способствующие и, напротив, препятствующие неэффективности проводимой антибактериальной терапии.

Несмотря на многообразие известных факторов риска, обуславливающих терапевтическую неудачу (табл. 11), конкретную причину неэффективности лечения не удается установить в 44 % случаев [71].

#### Ведение больных ВП при неэффективности лечения

Отсутствии "ответа" на антибактериальную терапию диктует необходимость: а) оказания более высокого уровня медицинской помощи (например, госпитализации пациента при неэффективности амбулаторной терапии); б) дальнейшего диагностического

**Таблица 11**  
**Причины неэффективности лечения больных ВП**

|   |
|---|
| <b>Отсутствие улучшения спустя 72 ч от начала лечения</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• устойчивость (природная, приобретенная) возбудителя к антибиотикам;</li> <li>• парапневмонический плеврит / эмпиема плевры;</li> <li>• нозокомиальная суперинфекция (нозокомиальная пневмония, внелегочная инфекция);</li> <li>• неинфекционные причины – осложнения пневмонии (например, ОБОП), ошибочный диагноз (ТЭЛА, сердечная недостаточность, васкулит), лекарственная лихорадка</li> </ul> |
| <b>Прогрессирование заболевания в первые 72 ч от начала лечения</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• исходно тяжелое течение заболевания;</li> <li>• устойчивость (природная, приобретенная) возбудителя к антибиотикам;</li> <li>• внелегочные очаги инфекции (парапневмонический плеврит / эмпиема плевры, эндокардит, менингит, артрит);</li> <li>• ошибочный диагноз (ТЭЛА, аспирация, ОРДС, васкулит)</li> </ul>   |
| <b>Прогрессирование заболевания спустя 72 ч от начала лечения</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• нозокомиальная суперинфекция (нозокомиальная пневмония, внелегочная инфекция);</li> <li>• обострение сопутствующих заболеваний;</li> <li>• интеркуррентные неинфекционные заболевания (ТЭЛА, инфаркт миокарда, почечная недостаточность)</li> </ul>  |

Примечание: ОБОП – облитерирующий бронхолиит с организуемой пневмонией; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

<sup>13)</sup> В русскоязычной медицинской литературе чаще используется синонимичный термин "затяжная пневмония".

Таблица 12  
Факторы риска неэффективности лечения больных ВП

| Факторы риска                             | Неэффективность лечения в целом [71] |                 | Ранняя неэффективность лечения [70] |                 |
|---|--------------------------------------|-----------------|-------------------------------------|-----------------|
|   | Снижение риска                       | Повышение риска | Снижение риска                      | Повышение риска |
| Возраст > 65 лет                          | –                                    | –               | 0,35                                | –               |
| Сопутствующая ХОБЛ                        | 0,60                                 | –               | –                                   | –               |
| Сопутствующие заболевания печени          | –                                    | 2,0             | –                                   | –               |
| Вакцинация                                | 0,30                                 | –               | –                                   | –               |
| Плевральный выпот                         | –                                    | 2,7             | –                                   | –               |
| Мультилобарная инфильтрация               | –                                    | 2,1             | –                                   | 1,81            |
| Абсцедирование                            | –                                    | 4,1             | –                                   | –               |
| Лейкопения                                | –                                    | 3,7             | –                                   | –               |
| Высокий класс риска по шкале PSI          | –                                    | 1,3             | –                                   | 2,75            |
| Легионеллезная пневмония                  | –                                    | –               | –                                   | 2,71            |
| Грамотрицательная пневмония               | –                                    | –               | –                                   | 4,34            |
| Терапия "респираторными" фторхинолонами   | 0,5                                  | –               | –                                   | –               |
| Терапия, соответствующая рекомендациям    | –                                    | –               | 0,61                                | –               |
| Терапия, не соответствующая рекомендациям | –                                    | –               | –                                   | 2,51            |

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; PSI – *Pneumonia Severity Index*.

обследования, эскалации или модификации проводимой антибактериальной терапии.

Наиболее частой причиной неэффективности терапии, соответствующей клиническими рекомендациям, скорее всего, является неадекватный "ответ" организма больного, а не ошибочность выбора антибактериального препарата или необычный возбудитель. Решения о дальнейшем диагностическом поиске и смене антибиотика либо усилении антибактериальной терапии тесно связаны одно с другим и должны обсуждаться параллельно.

Информация, определяющая целесообразность расширенного микробиологического обследования в случаях неэффективности лечения при ВП, была получена, главным образом, при проведении ретроспективных исследований и потому подвержена искажениям, связанным с отбором больных. Системный диагностический подход, включающий в себя использование неинвазивных, инвазивных и высокочувствительных методов лучевой диагностики, при обследовании больных ВП, "не ответивших" на терапию, приводит к постановке специфического диагноза в 73 % случаев [72]. В этом плане демонстративны результаты исследования *S.Sanyal et al.* [74], показавшие сравнимую летальность в группах больных ВП, которым модификация антибактериальной терапии осуществлялась целенаправленно (по данным микробиологических исследований) или эмпирически – 67 и 64 % соответственно.

Частыми причинами неэффективности антибактериальной терапии являются устойчивость (приобретенная или природная) возбудителей ВП к выбранным антибиотикам или нозокомиальная суперинфекция. В связи с этим отсутствие "ответа" больного на проводимое лечение или ухудшение его состояния требуют повторного анализа первоначальных микробиологических данных. Результаты культурального исследования и оценка чувствительности выделенного возбудителя обычно не доступны при направлении больного в стационар, но могут

вскрыть истинную причину терапевтической неудачи. Помимо этого, следует собрать анамнестические сведения обо всех факторах риска инфицирования особыми микроорганизмами (табл. 8), если это не было сделано ранее. У взрослых больных обычно недооценивается роль вирусов в качестве причины заболевания, но они могут оказаться ответственными за развитие ВП в 10–20 % случаев [81]. Если у членов семьи или сослуживцев пациента развиваются симптомы вирусной респираторной инфекции после того, как он был госпитализирован, то это усиливает предположение о вирусной природе заболевания.

Оценка неэффективности значительно затрудняется, если при 1-м обращении пациента микробиологическое исследование не проводилось, по сравнению с ситуацией, когда результаты правильно выполненного посева оказываются отрицательными. В связи с этим наличие у пациента известных факторов риска неэффективности лечения (табл. 12) приобретает особое значение при принятии решения о необходимости углубленного диагностического обследования (табл. 6).

При ухудшении состояния больного ВП или прогрессировании симптомов заболевания следует повторно выполнить посев крови. В обсуждаемой ситуации у пациента нередко присутствуют факторы риска развития бактериемии, в связи с этим исследование гемокультуры приобретает большую диагностическую ценность, даже в случаях предшествующей антибактериальной терапии [81]. Положительный результат посева крови на фоне адекватной антибактериальной терапии должен усиливать подозрения либо на присутствие лекарственноустойчивого штамма возбудителя, либо на появление экстраклеточных очагов инфекции (эндокардит, артрит).

Диагностическая ценность микробиологических исследований материала из дыхательных путей менее ясна. При интерпретации результатов посевов мокроты или трахеального аспирата следует быть осторожным, особенно в случаях выделения культуры

грамотрицательных бацилл, поскольку в материале, полученном после начала антибактериальной терапии, чаще встречается ранняя колонизация, а не суперинфекция лекарственноустойчивыми возбудителями. Отсутствие в мокроте / трахеальном аспирате возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью (MRSA или синегнойной палочки) является надежным доказательством того, что не они являются причиной неэффективности лечения. Несмотря на потенциальные преимущества инвазивных методов исследования (фибробронхоскопической "защищенной" браш-биопсии или мини-БАЛ), диагностическая ценность инвазивных и неинвазивных методов диагностики у больных ВП в случаях неэффективности лечения не сравнивалась ни в одном рандомизированном исследовании.

При определении антигенурии *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* важно помнить, что положительный результат исследования сохраняется в течение нескольких дней после начала антибактериальной терапии [82, 83]. Обнаружение антигена *L. pneumophila* в моче имеет несколько вариантов клинической трактовки, в т. ч. необходимость добавления антибиотиков, активных в отношении *Legionella*, если они не были назначены ранее в рамках эмпирической терапии. Эти данные могут частично объяснить тот факт, что лечение "респираторными" фторхинолонами коррелирует с меньшей частотой неэффективности лечения.

Для исключения лекарственной причины лихорадки можно прекратить лечение  $\beta$ -лактамами [84]. В связи с тем, что нарушение неспецифического противоинфекционного иммунитета больного оказывается более частой причиной неэффективности лечения по сравнению с неадекватной антибактериальной терапией, обнаружение в моче пневмококкового антигена помогает, по крайней мере, установить этиологию ВП и прекратить поиск других причин терапевтической неудачи. Помимо этого, положительный результат этого теста помогает в интерпретации данных последующих посевов мокроты / трахеального аспирата, которые могут указывать на раннюю суперинфекцию.

Под неэффективностью лечения больного ВП может скрываться сопутствующая или последующая внелегочная инфекция, что особенно актуально при нахождении пациента в ОИТ (катетер-ассоциированная инфекция, инфекции мочевых путей, брюшной полости, кожи). Это предположение делает целесообразным посев соответствующего материала.

При неэффективности антибактериальной терапии помимо микробиологических исследований дополнительную информацию у отдельных больных ВП могут дать и другие методы диагностики:

1. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Помимо исключения тромбоэмболии легочной артерии, КТ может выявить следующие причины неэффективности антибактериальной терапии: плевральный выпот, абсцесс легкого, центральную обструкцию дыхательных путей. Характер инфильтратов иногда позволяет заподозрить альтернативное пневмонии неинфекционное заболевание (например, облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией).

2. Торакцентез. Эмпиема плевры и парапневмонический плеврит являются важными причинами неэффективности лечения больных ВП; при этом торакцентез показан независимо от количества плевральной жидкости.
3. Фибробронхоскопия с БАЛ и чрезбронхиальной биопсией. Если в случаях неэффективности лечения дифференциальный диагноз включает неинфекционные заболевания, протекающие под маской пневмонии, результаты фибробронхоскопии дают более ценную диагностическую информацию, нежели рутинные микробиологические исследования. В частности, при исследовании БАЛ становится возможным диагностировать такие неинфекционные заболевания / патологические состояния как легочные геморрагии, острую легочную эозинофилию или, напротив, лимфоцитарный альвеолит, причинами которого могут оказаться вирусная или хламидийная инфекция. Для установления специфического диагноза в части случаев целесообразно выполнение чрезбронхиальной биопсии.

Антибактериальная терапия при ВП, "не отвечающей" на проводимое лечение, не изучена. Подавляющее большинство случаев неэффективности лечения обусловлены тяжелым течением заболевания на момент обращения к врачу или неадекватным "ответом" организма больного. За исключением доказательств того, что при тяжелой бактериальной пневмококковой пневмонии комбинированная антибактериальная терапия оказывается эффективней монотерапии, данные о том, что назначение дополнительных антибиотиков при раннем ухудшении состояния больного приведет к улучшению исходов заболевания, отсутствуют.

## Профилактика

Всем больным ВП в возрасте  $\geq 50$  лет и / или при наличии факторов риска развития осложнений гриппа и / или контактировавшим с лицами высокого риска, а также работникам здравоохранения согласно рекомендациям Комитета советников по иммунизационной практике (ACIP) и Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) должно проводиться вакцинопрофилактика с применением гриппозной инактивированной вакцины (сильная рекомендация; уровень доказательности I).

Интраназальное введение живой ослабленной гриппозной вакцины представляет собой приемлемую альтернативу для ряда лиц в возрасте от 5 до 49 лет без сопутствующих хронических заболеваний, в т. ч. иммунодефицита, бронхиальной астмы и др. (сильная рекомендация; уровень доказательности I).

Сотрудникам амбулаторных и стационарных медицинских учреждений, а также учреждений

длительного ухода ежегодно должна проводиться иммунизация гриппозной вакциной (сильная рекомендация; уровень доказательности I). В соответствии с рекомендациями АСIP вакцинацию с применением пневмококковой полисахаридной вакцины следует проводить лицам в возрасте  $\geq 65$  лет и / или с рядом сопутствующих заболеваний высокого риска (сильная рекомендация; уровень доказательности II).

Пневмококковая и гриппозная вакцины остаются основной профилактики ВП. Пневмококковая полисахаридная и инактивированная гриппозная вакцины рекомендуются всем больным ВП пожилого возраста, а также больным молодого возраста с сопутствующими заболеваниями, обуславливающими высокий риск неблагоприятного исхода пневмонии (табл. 13). Новая живая ослабленная вакцина против гриппа рекомендуется здоровым людям в возрасте 5–49 лет, в т. ч. работникам учреждений здравоохранения [85].

Проведенные постмаркетинговые эпидемиологические исследования продемонстрировали эффективность пневмококковой полисахаридной вакцины для профилактики инвазивных пневмококковых инфекций (бактериемии и менингита) у лиц пожилого возраста, а также у молодых больных с рядом хронических заболеваний внутренних органов [86, 87]. В целом эффективность вакцинопрофилактики инвазивных пневмококковых инфекций у лиц в возрасте  $\geq 65$  лет составляет 44–75 % [88]. Эффективность пневмококковой вакцины у больных с нарушениями иммунитета менее изучена.

Пневмококковая вакцинопрофилактика привлекательна с экономической точки зрения у лиц среднего, пожилого и старческого возраста. Введение 2-й дозы пневмококковой полисахаридной вакцины через  $\geq 5$  лет является безопасным (нечастые нежелательные явления, как правило, выражены в минимальной степени). Поскольку безопасность 3-го введения вакцины не доказана, настоящие клинические рекомендации не предусматривают повтор-

Таблица 13  
Рекомендации по вакцинопрофилактике больных ВП [85]

|   | Пневмококковая полисахаридная вакцина   | Инактивированная гриппозная вакцина  | Живая ослабленная гриппозная вакцина   |
|---|---|--|--|
| Путь введения   | Внутримышечная инъекция   | Внутримышечная инъекция  | Интраназальный спрей   |
| Тип вакцины   | Бактериальные компоненты (полисахаридная капсула)   | Убитый вирус   | Живой вирус  |
| Рекомендуемые группы                                      | Все лица в возрасте $\geq 65$ лет   | Все лица в возрасте $\geq 50$ лет  | Здоровые лица в возрасте 5–49 лет*, в т. ч. работники здравоохранения и имеющие бытовой контакт с лицами, относящимися к группе высокого риска |
|   | Лица группы высокого риска в возрасте 2–64 лет  | Лица группы высокого риска в возрасте от 6 месяцев до 49 лет   |  |
|   | Курильщики**  | Лица, имеющие бытовой контакт с группами высокого риска<br>Работники здравоохранения<br>Дети в возрасте 6–23 месяцев |  |
| Особые показания для вакцинации лиц группы высокого риска | Хронические сердечно-сосудистые, бронхолегочные, почечные или печеночные заболевания  | Хронические сердечно-сосудистые или бронхолегочные заболевания (в т. ч. бронхиальная астма)                          | Нежелательно использовать у лиц группы высокого риска  |
|   | Сахарный диабет   | Хронические метаболические нарушения (в т. ч. сахарный диабет)   |  |
|   | Ликворрея   | Нарушение функции почек  |  |
|   | Алкоголизм  | Гемоглобинопатии   |  |
|   | Аспления  | Иммунодефицитные состояния / иммуносупрессивная терапия  |  |
|   | Иммунодефицитные состояния / иммуносупрессивная терапия   | Нарушение вентиляционной функции или повышенный риск аспирации   |  |
|   | Американские индейцы и аборигены Аляски   | Беременность   |  |
|   | Проживание в интернатах   | Проживание в интернатах  |  |
|   |   | Терапия аспирином у лиц в возрасте $\leq 18$ лет   |  |
| План ревакцинаций   | 1-кратная ревакцинация через 5 лет взрослых в возрасте $\geq 65$ лет, если 1-я доза вводилась до достижения ими 65-летнего возраста; лиц с аспенией; лиц с нарушениями иммунитета | Ежегодная ревакцинация   | Ежегодная ревакцинация   |

Примечание: \* – избегать применения у больных бронхиальной астмой и другими бронхолегочными заболеваниями с гиперреактивностью бронхов, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, заболеваниями почек, гемоглобинопатиями, иммунодефицитными заболеваниями / состояниями, а также у детей и подростков, принимающих салцилаты, лиц с синдромом Гийена-Барре и у беременных; \*\* – вакцинация курильщиков рекомендована экспертами Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества, но не рассматривается в качестве самостоятельного показания в рекомендациях АСIP.

ную ревакцинацию. В настоящее время исследуется эффективность и безопасность пневмококковой конъюгированной вакцины у взрослых, ранее уже продемонстрировавшей значимое снижение частоты пневмококковой бактериемии и разрешенной к клиническому применению у детей [89, 90].

Эффективность гриппозной вакцины зависит от способности организма человека формировать поствакционный иммунитет, а также от того, насколько антигены, входящие в состав вакцины, соответствуют циркулирующим в популяции штаммам. Согласно данным метаанализа и систематического обзора применение гриппозной вакцины сопровождается достоверным снижением числа пневмоний, частоты госпитализации и летальности [91, 92]. Новые доказательства эффективности гриппозной вакцины были получены в недавнем масштабном обсервационном исследовании, включавшем лиц в возрасте  $\geq 65$  лет и продемонстрировавшем снижение риска госпитализации по поводу сердечно-сосудистых (на 19 %), цереброваскулярных заболеваний (на 16–23 %), пневмоний или гриппа (на 29–32 %), а также риска смерти, независимо от ее причины (на 48–50 %) [93].

Поскольку основные факторы вирулентности вируса гриппа — нейраминидаза и гемагглютинин — быстро адаптируются к превентивным мероприятиям, ежегодно необходима ревакцинация новой вакциной, в состав которой входят штаммы вирусов гриппа, циркуляция которых наиболее ожидаема в предстоящем сезоне<sup>14</sup>.

Целесообразность вакцинопрофилактики следует оценивать при госпитализации у всех больных, особенно у пациентов групп риска (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III). Вакцинация должна проводиться либо при выписке из стационара, либо в период амбулаторного лечения (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III). Гриппозную вакцину следует вводить при выписке из стационара либо в период амбулаторного лечения осенью и зимой (сильная рекомендация; уровень доказательности III).

Анализ реальной практики свидетельствует, что в США лицам в возрасте  $\geq 65$  лет гриппозная и пневмококковая полисахаридная вакцины вводятся в 69 и 64 % случаев соответственно, а охват вакцинопрофилактикой лиц молодого и среднего возраста, имеющих соответствующие показания к вакцинации, оказывается еще меньшим [94].

Госпитализация пациентов с высоким риском является малоиспользуемым шансом для оценки це-

лесообразности вакцинопрофилактики. В идеале больные должны вакцинироваться до развития ВП, поэтому госпитализации по причинам, не связанным с инфекциями респираторного тракта, вполне подходят для этой цели. Иммунизацию лучше проводить в период амбулаторного наблюдения, особенно с учетом ранней выписки больных ВП из стационара. Лихорадящие больные не должны вакцинироваться вплоть до стойкой нормализации температуры тела, поскольку весьма трудно отличить температурную реакцию, вызванную иммунизацией, от ре- или суперинфекции. Иммунизация при выписке из стационара, где пациент находился по поводу ВП, необходима больным, у которых амбулаторное наблюдение не гарантировано. В этой ситуации вакцинация вполне безопасна у большинства больных.

Лучшим периодом для введения гриппозной вакцины в Северной Америке являются октябрь и ноябрь, хотя вакцинация в декабре и позднее, если пациент не был привит ранее, также вполне оправдана. Гриппозная и пневмококковая полисахаридная вакцины могут вводиться одновременно, но в разные участки тела.

В качестве дополнения к вакцинации для профилактики и контроля гриппа может использоваться химиопрофилактика. Для этого следует назначать осельтамивир и занамивир; в противоположность этому, назначение амантадина и римантадина с целью профилактики гриппа А нецелесообразно ввиду высокой распространенности в США и Канаде штаммов вируса, устойчивых к этим препаратам.

Развитие адекватного иммунного ответа на введение инактивированной живой гриппозной вакцины занимает у взрослых около 2 недель; в этот "незащищенный" период целесообразно осуществить химиопрофилактику лицам, имеющим контакт с больными гриппом домочадцами, живущим или работающим в очагах эпидемических вспышек инфекции, а также лицам с высоким риском развития осложнений гриппа в очагах инфекции. Химиопрофилактика также эффективна у лиц с противопоказаниями к гриппозной вакцине или как дополнение к вакцинации, если отсутствует адекватный "ответ" на введение вакцины (например, ВИЧ-инфицированным больным). Использование противовирусных препаратов, назначаемых с лечебной или профилактической целью, не снижает эффективности инактивированной гриппозной вакцины. Данные о возможном влиянии противовирусных препаратов на эффективность новой интраназальной живой ослабленной гриппозной вакцины отсутствуют, в связи с чем последняя не должна назначаться одновременно с ингибиторами нейраминидазы или блокаторами M<sub>2</sub>-протеина вириона.

<sup>14</sup> С 1948 г. активность вируса гриппа ежегодно оценивается национальными отделениями WHO по изучению этой инфекции более чем в 80 странах мира. Определяются время и место циркуляции тех или иных подтипов вируса, степень их активности и особенности течения вызванной ими инфекции, изучаются новые антигенные варианты вируса. На основании этих данных специальное подразделение WHO (WHO Collaborating Center for Reference and Research on Influenza at CDC) дает рекомендации по профилактике, лечению и ограничению распространения гриппа в предстоящем сезоне. В феврале каждого года эксперты WHO рекомендуют соответствующие штаммы вируса для включения в вакцину на следующий сезон в Северном полушарии. Так, на 2007–2008 гг. были рекомендованы следующие штаммы: A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1), A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) и B/Malaysia/2506/2004 (<http://www.who.int/csr/disease/influenza/recommendations2007north/en/index.html>).

Помимо гриппозной и пневмококковой полисахаридной существуют и другие типы вакцин. Как известно, возбудитель коклюша (*Bordetella pertussis*) является редкой причиной ВП. Однако пневмония может оказаться одним из осложнений коклюша. Это обстоятельство, а также тот факт, что на фоне данной инфекции происходит ослабление иммунитета, диктуют необходимость обсуждения вопроса о целесообразности иммунизации взрослых лиц против коклюша. По мнению экспертов АСIP, введение комплексной вакцины, содержащей столбнячный токсин, ослабленный дифтерийный токсин и бесклеточную коклюшную вакцину следует рекомендовать в определенных клинических ситуациях лицам в возрасте 19–64 лет: в регионах с распространением столбняка и дифтерии; взрослым, находящимся в тесном контакте с детьми в возрасте < 12 месяцев и др. [95].

У курящих больных ВП, госпитализированных в стационар, основной задачей должен быть отказ от курения (рекомендация умеренной силы; уровень доказательности III).

Лицам, продолжающим курить, рекомендуется введение гриппозной и пневмококковой полисахаридной вакцин (слабая рекомендация; уровень доказательности III).

Курение сопряжено с повышенным риском пневмококковой бактериемии. В одном из исследований было показано, что курение оказалось самым сильным из нескольких факторов риска развития инвазивной пневмококковой инфекции у иммунокомпетентных больных среднего возраста [96]. Курение также рассматривается и как самостоятельный фактор риска легионеллезной инфекции [97]. Попытки отказа от курения следует предпринимать во время стационарного лечения курильщиков; это особенно важно, если курящий пациент госпитализирован по поводу пневмонии. Материалы для врачей и курильщиков по отказу от курения размещены, в частности, на следующих сайтах: <http://www.surgeongeneral.gov/tobacco>, <http://www.cdc.gov/tobacco>, <http://www.cancer.org>. Наиболее эффективные подходы к отказу от курения включают в себя никотинозаместительную терапию и / или бупропион, изменение привычек и эмоциональную поддержку. По мнению авторов настоящих рекомендаций, для лиц, которые не могут отказаться от курения, целесообразно введение пневмококковой полисахаридной вакцины, хотя в настоящее время это показание не входит в рекомендации АСIP.

О случаях пневмонии, представляющих угрозу здоровью общества, следует немедленно сообщать в местные или государственные органы здравоохранения (сильная рекомендация; уровень доказательности III).

Извещение государственных или региональных органов здравоохранения об определенных ситуациях является первым шагом в профилактике пневмонии. Существующие правила и инструкции о том,

о каких заболеваниях следует сообщать, различаются в разных странах. Что касается пневмонии, то в большинстве стран необходимо сообщать о легионеллезе, ТОРС и пситтакозе, т. к. только специальные исследования могут установить, представляют ли эти случаи угрозу здоровью окружающих и требуют ли особых мер контроля. Извещение медицинских властей обо всех случаях легионеллеза помогает выявить вспышки заболевания, вызванные загрязнением окружающей среды. Относительно ТОРС тщательное наблюдение и в некоторых случаях ограничение контактов с больными чрезвычайно важно для прекращения распространения инфекции. Кроме того, необходимо сообщать обо всех случаях подозрения на птичий грипп (H5N1) или другие высококонтагиозные инфекции (чума, туляремия, сибирская язва), даже до установления окончательного диагноза, а также о случаях пневмонии, вызванной возбудителями, не являющимися эндемичными для данного региона.

В амбулаторных учреждениях и приемных отделениях стационаров для уменьшения распространения респираторных инфекций следует внедрять соответствующие гигиенические мероприятия, в т. ч. мытье рук и использование масок для больных с кашлем (сильная рекомендация; уровень доказательности III).

Внедрение усиленных гигиенических мероприятий ("респираторная гигиена" или "кашлевой этикет") частично обусловлено недавней пандемией ТОРС и направлено на снижение распространения инфекций в амбулаторных учреждениях здравоохранения и приемных отделениях стационаров [98]. Основными компонентами "респираторной гигиены" являются рекомендации больному не посещать врача, если у него имеются признаки респираторной инфекции; применять различные меры по гигиене рук (использовать гели для рук на основе спирта); носить лицевые маски. Для госпитализированных больных рекомендации по контролю над инфекцией обычно зависят от вида возбудителя. Более подробно о применении индивидуальных средств защиты и других мерах по предотвращению передачи инфекции внутри учреждений здравоохранения можно узнать из информации Консультативного Комитета по практическому контролю над инфекциями в здравоохранении (*Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee*) [99].

### Возможные показатели внедрения

Показатели внедрения — это перечень критериев, которые должны помочь не только в оценке степени распространенности соответствующих клинических рекомендаций, но и эффекта от их внедрения в реальную практику здравоохранения. Такими критериями могут быть показатели самого заболевания, его исходы или и то и другое вместе. Приверженность врачей положениям рекомендаций (комплаенс), со-

ставляющая 80–90 %, признается вполне приемлемой.

Для клинических рекомендаций по ведению взрослых больных ВП отобраны 4 специфических показателя внедрения (3 из них сфокусированы на лечении и 1 – на профилактике заболевания):

1. Стартовая (инициальная) эмпирическая антибактериальная терапия ВП должна соответствовать клиническим рекомендациям. Имеются данные, доказывающие, что следование клиническим рекомендациям коррелирует со снижением летальности, стоимости лечения и длительности пребывания больных ВП в стационаре. Причины уклонения от рекомендаций (некомплаентность) должны четко документироваться в истории болезни.
2. Первая доза антибиотика для больных ВП, которым показана госпитализация, должна быть введена в приемном отделении стационара. В отличие от предыдущих рекомендаций, в настоящих рекомендациях не указывается конкретный временной интервал, в течение которого должно осуществиться данное лечебное вмешательство.
3. Следует анализировать сведения о летальности больных ВП, находившихся в отделениях общего профиля, ОИТ или палатах с возможностями тщательного мониторинга состояния больных. Хотя уже существуют способы прогнозирования летальности и тяжести заболевания – например, шкалы PSI и CURB-65 – ни один из них нельзя признать вполне надежным. Помимо этого, пристальное внимание следует уделять больным тяжелой ВП (в соответствии с принятыми критериями), которые первоначально направлялись не в ОИТ, а в отделения общего профиля.
4. Важным показателем внедрения является процент больных ВП высокого риска, которым осуществлялась вакцинопрофилактика против гриппа и пневмококковой инфекции. Целевое значение этого показателя – охват иммунизацией 90 % лиц соответствующих категорий в возрасте  $\geq 50$  лет.

## Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость рекомендаций по диагностике и лечению взрослых пациентов ВП, поскольку:

- в них представлена синтетическая информация, накапливавшаяся 10-летиями;
- рекомендации исходят из современного уровня знаний и указывают на имеющиеся диагностические / лечебные дефекты;
- предлагаемые лечебные подходы особенно важны при начальном выборе антибиотика в условиях недостаточной информации о возбудителе;
- в рекомендациях заложены рациональные направления обследования и представлен унифицированный подход к ведению данной категории пациентов.

Еще относительно недавно врачи справедливо задавались вопросами: в чем состоит выгода следо-

вания рекомендациям и как определить их практическую ценность? Сегодня на эти вопросы уже получены вполне определенные ответы. Внедрение основывающихся на современных рекомендациях подходов к диагностике и лечению больных ВП обуславливает сокращение продолжительности госпитализации и сроков лечения, снижение прямых и непрямых затрат и, наконец, уменьшение летальности.

Среди препятствий, стоящих на пути продвижения рекомендаций, следует указать на известные противоречия между соответствующими документами, подготовленными различными научными обществами. Впрочем, путь преодоления этого препятствия представляется очевидным. Подобно тому, как, например, наступление единым фронтом привело к созданию согласительных международных рекомендаций по ведению пациентов с бронхиальной астмой (*Global Initiative for Asthma – GINA*) или ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), целесообразно предпринять консолидированные усилия экспертов авторитетных международных организаций и научных обществ по разработке единых рекомендаций, свободных от существующих противоречий. И с публикацией согласительных рекомендаций Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества, 2007 первый успешный шаг в этом направлении сделан.

Впрочем, создание подобных рекомендаций не освобождает от их "индивидуального прочтения" в отдельно взятой стране или регионе с учетом локальной антибиотикорезистентности, географической вариативности этиологии ВП, сложившихся лечебных традиций (но не укоренившихся заблуждений!) и особенностей организации медицинской помощи на амбулаторном и госпитальном этапах.

## Литература

1. Mandell L.A., Niederman M.S. Antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in adults: a conference report. Canadian Community-Acquired Pneumonia Consensus Conference Group. *Can. J. Infect. Dis.* 1993; 4: 25–51.
2. Niederman M.S., Bass J.B., Campbell G.D. et al. Guidelines for the initial empiric therapy of community-acquired pneumonia: proceedings of an American Thoracic Society Consensus Conference. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1418–1426.
3. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–1754.
4. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H. et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1399–1408
5. Bartlett J.D., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 347–382.

6. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.E. et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 383–421.
7. Grupo de Trabajo de Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). Recomendaciones ALAT sobre la neumonia adquirida en la comunidad. *Arch. Bronconeumol.* 2001; 37: 340–348.
8. Working Groups of the South African Pulmonology Society and the Antibiotic Study Group of South Africa. Management of community-acquired pneumonia in adults. *S. Afr. Med. J.* 1996; 86: 1152–1163.
9. Management of community-acquired pneumonia in adults. *S. Afr. Med. J.* 2007; 97: 1295–1306.
10. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital. *Br. J. Hosp. Med.* 1993; 49: 346–350.
11. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (suppl. IV): 1–64.
12. BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults – 2004 update. [www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk)
13. Huchon G., Woodhead M., the European Respiratory Society Task Force. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study on Community-acquired Pneumonia (ESOCAP) Committee. *Eur. Respir. J.* 1998; 11: 986–991.
14. Dorca J., Bello S., Blanquer J. et al. Diagnostico y tratamiento de la neumonia adquirida en la comunidad. *Arch. Bronconeumol.* 1997; 33: 240–246.
15. Paul Ehrlich Society for Chemotherapy and the German Respiratory Association. Rational treatment of bacterial respiratory tract infections. *Chemother. J.* 2000; 9: 3–23.
16. Guidelines of Infectious Diseases French Society. What should the initial antibiotic therapy for acute community-acquired pneumonia be? How should it be reassessed in case of failure, given the evolution of responsible pathogens and resistance of pneumococci? Should combined treatment be used? *Med. Mal. Infect.* 2001; 31: 357–363.
17. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1138–1180.
18. Memish Z.A., Shibl A.M., Ahmed Q.A.A., The Saudi Arabian Community-Acquired pneumonia Working Group (SACAPWG). Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in Saudi Arabia: a model for the Middle East region. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2002; 20: 1–12.
19. Matsushima T., Kohno S., Saito A. et al. Diagnostic and treatment guideline for community-acquired pneumonia. Tokyo: Japanese Respiratory Society, General Managing Director Ando Massayuki; 2000. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2001; 18: 45–48.
20. Philippine Practice Guidelines Group in Infectious Diseases. Diagnosis, empiric management and prevention of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Quezon City, Philippines: Philippine Society for Microbiology and Infectious Diseases; 1998.
21. Ho P.L., Wong S.S.Y. Reducing bacterial resistance with International multi-disciplinary programme on antimicrobial chemotherapy. 2nd ed. Hong Kong: Hong Kong University and Hong Kong Hospital Authority; 2001. 34–35.
22. Ministry of Health, National Medical Research Council, Chapter of Physicians Academy of Medicine Singapore. Clinical practice guidelines. Use of antibiotics in adults. Singapore; 2000.
23. Anonutous. Therapeutic guidelines: antibiotic (version 11). North Melbourne: Therapeutic Guidelines; 2000.
24. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2003; 5: 198–224.
25. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2006; 8: 54–86.
26. Ewig S., Ruiz M., Mensa J. et al. Severe community-acquired pneumonia: assessment of severity criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1102–1108.
27. van der Eerden M.M., Vlaspoolder F., de Graaff C.S. et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005; 60: 672–678.
28. Musher D.M., Montoya R., Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 165–169.
29. de Roux A., Marcos M.A., Garcia E. et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004; 125: 1343–1351.
30. Yu V.L., Chiou C.C., Feldman C. et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 230–237.
31. Leroy O., Saux P., Bedos J.P., Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005; 128: 172–183.
32. File T.M. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362: 1991–2001.
33. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1169–227.
34. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55: 10–21.
35. Tamaoki J., Kadota J., Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am. J. Med.* 2004; 117 (suppl. 9A): 5S–11S.
36. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M. et al. Addition of a macrolide to a  $\beta$ -lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 389–395.
37. Waterer G.W., Somes G.W., Wunderink R.G. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 1837–1842.
38. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000; 355: 1845–1850.

39. Kaiser L., Wat C., Mills T. et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1667–1672.
40. Jefferson T., Demicheli V., Rivetti D. et al. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303–313.
41. Hien T.T., de Jong M., Farrar J. Avian influenza—a challenge to global health care structures. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2363–2365.
42. Chotpitayasunondh T., Ungchusak K., Hanshaoworakul W. et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11: 201–209.
43. Available at: <http://www.pandemicflu.gov>
44. World Health Organization. Production of pilot lots of inactivated influenza vaccines from reassortants derived from avian influenza viruses: interim biosafety assessment. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/>. Accessed 16 January 2007.
45. Houck P.M., Bratzler D.W., Nsa W. et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 637–644.
46. Meehan T.P., Fine M.J., Krumholz H.M. et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *J. A. M. A.* 1997; 278: 2080–2084.
47. Benenson R., Magalski A., Cavanaugh S., Williams E. Effects of pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality. *Acad. Emerg. Med.* 1999; 6: 1243–1248.
48. Marrie T.J., Wu L. Factors influencing in-hospital mortality in community-acquired pneumonia: a prospective study of patients not initially admitted to the ICU. *Chest* 2005; 127: 1260–1270.
49. Ramirez J.A., Srinath L., Ahkee S. et al. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 1273–1276.
50. Halm E.A., Fine M.J., Marrie T.J. et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *J. A. M. A.* 1998; 279: 1452–1457.
51. Menendez R., Torres A., Rodríguez de Castro F. et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39: 1783–1790.
52. Castro-Guardiola A., Viejo-Rodríguez A.L., Soler-Simon S. et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am. J. Med.* 2001; 111: 367–374.
53. Halm E.A., Fine M.J., Kapoor W.N. et al. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1278–1284.
54. Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P. et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 752–760.
55. Rizzato G., Montemurro L., Fraioli P. et al. Efficacy of a three day course of azithromycin in moderately severe community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 398–402.
56. Schonwald S., Skerk V., Petricevic I. et al. Comparison of three-day and five-day courses of azithromycin in the treatment of atypical pneumonia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1991; 10: 877–880.
57. Tellier G., Niederman M.S., Nusrat R. et al. Clinical and bacteriological efficacy and safety of 5 and 7 day regimens of telithromycin once daily compared with a 10 day regimen of clarithromycin twice daily in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia. *J. Antimicrob. Chemother.* 2004; 54: 515–523.
58. Ely E.W., Laterre P.F., Angus D.C. et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 12–19.
59. Opal S.M., Garber G.E., LaRosa S.P. et al. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 50–58.
60. Laterre P.F., Garber G., Levy H. et al. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 952–961.
61. Annane D., Sebille V., Charpentier C. et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *J. A. M. A.* 2002; 288: 862–871.
62. Torres A., Ewig S., El-Ebiary M. et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 218–220.
63. Confalonieri M., Urbino R., Potena A. et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 242–248.
64. Marik P., Kraus P., Bribante J. et al. Hydrocortisone and tumour necrosis factor in severe community acquired pneumonia. *Chest* 1993; 104: 389–392.
65. Ferrer M., Esquinas A., Leon M. et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1438–1444.
66. Confalonieri M., Potena A., Carbone G. et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia: a prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1585–1591.
67. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 817–822.
68. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1301–1308.
69. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 858–873.
70. Roson B., Carratala J., Fernández-Sabe N. et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 502–508.
71. Menendez R., Torres A., Zalacain R. et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960–965.
72. Arancibia F., Ewig S., Martínez J.A. et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 154–160.
73. Almirall J., Bolibar I., Vidal J. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 757–763.
74. Sanyal S., Smith P.R., Saha A.C. et al. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with

- community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 346–348.
75. Mortensen E.M., Coley C.M., Singer D.E. et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1059–1064.
  76. Ewig S., de Roux A., Bauer T. et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004; 59: 421–427.
  77. Halm E.A., Fine M.J., Marrie T.J. et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *J. A. M. A.* 1998; 279: 1452–1457.
  78. Daifuku R., Movahhed H., Fotheringham N. et al. Time to resolution of morbidity: an endpoint for assessing the clinical cure of community-acquired pneumonia. *Respir. Med.* 1996; 90: 587–592.
  79. Mittl R.L. Jr., Schwab R.J., Duchin J.S. et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 630–635.
  80. El Solh A.A., Pietrantonio C., Bhat A. et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1650–1654.
  81. Metersky M.L., Ma A., Bratzler D.W., Houck P.M. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 342–347.
  82. Smith M.D., Derrington P., Evans R. et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 2810–2813.
  83. Navarro D., Garcia-Maset L., Gimeno C. et al. Performance of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 4853–4855.
  84. Plouffe J.F., Breiman R.F., Fields B.S. et al. Azithromycin in the treatment of Legionella pneumonia requiring hospitalization. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1475–1480.
  85. Harper S.A., Fukuda K., Uyeki T.M. et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2005; 54: 1–40.
  86. Shapiro E.D., Berg A.T., Austrian R. et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1453–1460.
  87. Farr B.M., Johnston B.L., Cobb D.K. et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study. *Arch. Intern. Med.* 1995; 155: 2336–2340.
  88. Jackson L.A., Neuzil K.M., Yu O. et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1747–1755.
  89. Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J. et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1737–1746.
  90. Flannery B., Schrag S., Bennett N.M. et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive Streptococcus pneumoniae infections. *J. A. M. A.* 2004; 291: 2197–2203.
  91. Gross P.A., Hermogenes A.W., Sacks H.S. et al. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 518–527.
  92. Jefferson T., Rivetti D., Rivetti A. et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005; 366: 1165–1174.
  93. Nichol K.L., Nordin J., Mullooly J. et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1322–1332.
  94. *Public health and aging: influenza vaccination coverage among adults aged ≥ 50 years and pneumococcal vaccination coverage among adults aged ≥ 65 years—United States, 2002.* *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2003; 52: 987–992.
  95. Ward J.I., Cherry J.D., Chang S.J. et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1555–1563.
  96. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *Active Bacterial Core Surveillance Team.* *Engl. J. Med.* 2000; 342: 681–689.
  97. Marston B.J., Lipman H.B., Breiman R.F. Surveillance for Legionnaires' disease: risk factors for morbidity and mortality. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154: 2417–2422.
  98. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory hygiene / cough etiquette in health-care settings. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/resphygiene.htm>. Accessed 16 January 2007.
  99. Garner J.S. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1996; 17: 53–80.

Поступила 25.08.2008  
 © Коллектив авторов, 2008  
 УДК 616.24.002-085.281