

С.А. Рачина<sup>1</sup>, Р.С. Козлов<sup>1,2</sup>, Н.Н. Дехнич<sup>3</sup>, А.А. Бобылев<sup>1,4</sup>, О.Д. Барашко<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, РФ

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ

<sup>3</sup> Кафедра факультетской терапии ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ

<sup>4</sup> Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ

<sup>5</sup> ОГБУЗ "Смоленская областная клиническая больница", РФ

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВЗРОСЛЫХ: ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

### Резюме

В статье представлен обзор современных представлений об этиологии тяжелой внебольничной пневмонии, антибиотикорезистентности ключевых бактериальных возбудителей, даются рекомендации по выбору антимикробных препаратов для эмпирической и этиотропной терапии взрослых пациентов. Приводится описание отдельных клинических случаев внебольничной пневмонии тяжелого течения, вызванной разными бактериальными возбудителями.

**Ключевые слова:** тяжелая внебольничная пневмония, этиология, антибиотикорезистентность, антибактериальная терапия

### Abstract

This article is a review of modern views on etiology of severe community-acquired pneumonia, resistance to antibiotics and key bacterial agents. We observe recommendations on antibiotic choose in different situations in adults. We provide descriptions of several clinical cases of severe pneumonia, caused by different bacterial agents.

**Key words:** community-acquired pneumonia, etiology, resistance to antibiotics, antibacterial treatment

АБТ — антибактериальная терапия, АМП — антимикробные препараты, ВП — внебольничная пневмония, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОГК — окружность грудной клетки, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПОН — полиорганная недостаточность, ПРП — пенициллинрезистентные препараты, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РС вирус — риносинцитиальный вирус, СШ — септический шок, ТВП — тяжелая внебольничная пневмония, ЧДД — частота дыхательных движений

## Введение

Внебольничная пневмония (ВП) — распространенное заболевание у взрослых, которому принадлежит ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах. Согласно данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ, в 2012 г. зарегистрировано 657643 случая ВП, что составило 4,59% (у лиц в возрасте  $\geq 18$  лет — 3,74%) [1]. Однако, по всей видимости, эти цифры не отражают истинной заболеваемости, которая согласно расчетам экспертов достигает 14–15%, а общее число больных ВП в РФ ежегодно превышает 1,5 млн. человек [2].

Необходимо отметить, что наибольшую проблему для врачей представляют пациенты с тяжелой ВП

(ТВП), так как, несмотря на доступные методы диагностики и лечения, летальность у данной категории больных остается высокой, а лечение является сложным и дорогостоящим процессом.

По приблизительным подсчетам, на каждые 100 случаев ВП около 20 больных нуждаются в стационарном лечении, из них 10–36% — в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [3,4].

Летальность при ТВП составляет от 21 до 58% [3]. Основными причинами смерти при ТВП являются развивающиеся рефрактерная гипоксемия, септический шок (СШ) и полиорганная недостаточность (ПОН). В проспективных исследованиях основными факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом больных ТВП были: возраст  $> 70$  лет, проведение ИВЛ, двусторонняя

локализация пневмонии, сепсис и инфицирование *Paeruginosa* [6,7].

Причины, обуславливающие при прочих равных условиях развитие ТВП, окончательно не ясны. Как показывают исследования, это может быть связано как с возбудителем, так и с особенностями пациента [3,8]. Со стороны микроорганизма ключевое значение имеет наличие определенных факторов вирулентности (например, продукция лейкоцидина Пантона-Валентина метициллинорезистентным золотистым стафилококком) и механизмов защиты от действия иммунной системы (например, полисахаридная капсула пневмококков, затрудняющая фагоцитоз), а также уровень микробной нагрузки.

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

## Этиология ТВП

Известно более ста микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие), которые при определенных условиях могут являться возбудителями ТВП [3,9–13]. Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов. К числу наиболее актуальных “типичных” бактериальных возбудителей ТВП относятся *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*), энтеробактерии — *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) и др., *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*).

Среди “атипичных” возбудителей при тяжелом течении ВП наиболее часто выявляется *Legionella pneumophila* (*L.pneumophila*). При наличии определенных факторов риска — недавний прием системных antimикробных препаратов (АМП), длительная терапия системными глюкокортикоидами в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы — в этиологии ТВП возрастает актуальность *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*).

Значимость анаэробов, колонизирующих полость рта и верхние дыхательные пути в этиологии ТВП до настоящего времени окончательно не определена. Вероятность инфицирования анаэробами выше у лиц с доказанной или предполагаемой аспирацией, обусловленной эпизодами нарушения сознания при судорогах, некоторых неврологических заболеваниях (например, инсульт), дисфагии, заболеваниях, сопровождающихся нарушением моторики пищевода [3].

ТВП могут вызывать респираторные вирусы, наиболее часто вирусы гриппа, коронавирусы, риносин-

цитиальный вирус (РС вирус), метапневмовирус и бокавирус человека [14]. В большинстве случаев инфекции, вызываемые группой респираторных вирусов, характеризуются нетяжелым течением и носят самоограничивающийся характер, однако у лиц пожилого и старческого возраста, при наличии сопутствующих бронхолегочных, сердечно-сосудистых заболеваний или вторичного иммунодефицита они могут ассоциироваться с развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений.

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

Необходимо отметить, что частота встречаемости различных возбудителей ТВП может существенно варьировать в зависимости от географической локализации, сезона и профиля пациентов. Кроме того, вероятность инфицирования тем или иным возбудителем определяется наличием соответствующих факторов риска, а также методов исследования, использовавшихся для микробиологической диагностики.

Частота выявления различных возбудителей ВП среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ по результатам исследований в странах Европы представлена в таблице 1. Российские данные по этиологии ТВП остаются немногочисленными. Однако в целом они подтверждают закономерности, выявленные в зарубежных исследованиях [11,12].

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

**Таблица 1.** Частота выявления различных возбудителей ВП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ (по данным исследований в Европе)

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

## Резистентность возбудителей к АМП

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

### *S. pneumoniae*

Актуальной проблемой в мире является распространение среди пневмококков изолятов со сниженной чувствительностью к  $\beta$ -лактамам АМП, в первую очередь пеницилинам и рост устойчивости к макролидам [15]. Отличительной чертой РФ является высокий уровень резистентности *S.pneumoniae* к тетрациклинам и ко-тримоксазолу, что может быть связано с неоправданно высокой частотой их применения для лечения респираторных инфекций в XX- начале XXI вв.

Данные мониторинга чувствительности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ, выделенные у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в рамках многоцентрового исследования Церберус представлены в таблице 2 [16]. Как показывает исследование, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину и аминопеницилинам в РФ остается низким (2,0 и 1,4% нечувствительных изолятов, соответственно). Частота выявления *S.pneumoniae*, резистентных к цефтриаксону составляет 1,8%, а доля умеренно резистентных — 0,9%. Все пневмококки, включая пенициллинорезистентные (ПРП), сохраняют чувствительность к цефтаролину.

Резистентность *S.pneumoniae* к эритромицину составила 8,4%; большинство макролидорезистентных *S.pneumoniae* демонстрировали устойчивость к клиндамицину, что может свидетельствовать о преоблада-

нии в РФ MLSB-фенотипа резистентности, обусловленного модификацией мишени и определяющего устойчивость *S.pneumoniae* ко всем макролидам, включая 16-членные.

Высокую активность в отношении *S.pneumoniae* проявляли линезолид, респираторные фторхинолоны. Уровень устойчивости пневмококков к тетрациклину, несмотря на существенное сокращение использования данной группы АМП в РФ в последние годы, остается высоким (33,1% нечувствительных изолятов).

### *H.influenzae*

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

Как показывает исследование ПеГАСИ, уровень устойчивости к аминопеницилинам среди клинических штаммов *H.influenzae*, выделенных в РФ у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями остается невысоким (2,8% нечувствительных изолятов), не выявлено устойчивых штаммов к ингибиторо-защищенным аминопеницилинам (табл. 3) [17].

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

Несмотря на общие тенденции, профиль устойчивости возбудителей ТВП может отличаться в отдельных регионах, поэтому при выборе препаратов наиболее целесообразно руководствоваться локальными данными резистентности микроорганизмов к АМП.

**Таблица 2.** Чувствительность клинических изолятов *S.pneumoniae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования Церберус, 2008–2012 гг., n=706)

Название АМП	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Бензилпенициллин	98,0%	1,7%	0,3%	0,03	0,25
Амоксициллин	98,6%	1,3%	0,1%	0,03	0,125
Цефтриаксон	97,3%	0,9%	1,8%	0,045	0,25
Цефтаролин	100,0%	0	0	0,008	0,03
Эритромицин	90,8%	0,8%	8,4%	0,03	0,25
Клиндамицин	93,2%	0,1%	6,7%	0,03	0,06
Левофлоксацин	100,0%	0	0	0,50	1,0
Тетрациклин	66,9%	3,1%	30,0%	0,25	16,0
Линезолид	100,0%	0	0	0,50	0,5

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

**Таблица 3.** Чувствительность клинических изолятов *H.influenzae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования ПеГАС III, 2006–2009 гг. n=433)

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

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

Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные факторы риска выявления антибиотикорезистентных возбудителей.

Факторами риска выявления ПРП являются возраст старше 65 лет, недавняя ( $\leq 3$  мес) терапия  $\beta$ -лактамами АМП, серьезные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммунодефицит или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения [3,18–20]. Частота встречаемости ПРП увеличивается при недавнем использовании макролидов и ко-тримоксазола.

Вероятность инфицирования макролидорезистентными *S.pneumoniae* возрастает у пожилых пациентов, при применении данной группы АМП в ближайшие 3 месяца, недавнем использовании пенициллинов или ко-тримоксазола, ВИЧ-инфекции, тесном контакте с лицами, колонизированными резистентными изолятами [3,18–20].

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

## Рекомендации по АБТ тяжелой ВП

Лечение пациентов с ТВП на начальном этапе целесообразно осуществлять в условиях ОРИТ. Всем пациентам с ТВП назначаются системные АМП и проводится адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются другие фармакологические методы лечения — системные глюкокортикостероиды, иммуноглобулины, респираторная поддержка [3, 21, 22]. При ТВП назначение АМП должно быть неотложным; отсрочка с началом АБТ на 4 ч и более (в случае развития СШ — 1 ч и более) существенно ухудшает прогноз.

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

Выбор режима эмпирической АМТ тяжелой ВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *Paeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа — таблица 4 [21, 22].

У пациентов без факторов риска эмпирическая АБТ предусматривает назначение препаратов, активных в отношении наиболее вероятных “типичных” бактериальных возбудителей (в первую очередь *S.pneumoniae*) и *L.pneumophila*. Препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, ингибиторозащищенные аминопенициллины или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения [21].

Указанные выше режимы терапии в целом характеризуются сопоставимой эффективностью, выбор конкретного  $\beta$ -лактама может определяться рядом дополнительных факторов — сопутствующими заболеваниями, наличием препаратов в ЛПУ, затратной эффективностью [21]. В регионах с более высокой распространенностью ПРП, при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП предпочтение следует отдавать цефтаролину. У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, обитателей домов престарелых определенными преимуществами может обладать эртапенем. При развитии ВП у пациентов с гриппом

предпочтительны ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефтаролин, цефепим в силу их более высокой антистафилококковой активности.

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

Имеются данные отдельных клинических исследований о сопоставимой эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами с комбинированной терапией β-лактамы у пациентов с ТВП [23]. Однако, подобные исследования немногочисленны, большая часть из них носит нерандомизированный характер, либо не включает наиболее тяжелых пациентов, поэтому более надежной, особенно у больных, находящихся в критическом состоянии (интубация, СШ) остается комбинированная АБТ.

У лиц с факторами риска инфицирования *P.aeruginosa* препаратами выбора являются β-лактамы АМП с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе; β-лактамы с антисинегнойной активностью могут комбинироваться с аминогликозидами II-III поколения и макролидами, либо респираторными фторхинолонами — таблица 4.

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторозащищенные β-лактамы, карбапенемы, либо комбинация цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом [21].

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

Несмотря на эмпирический выбор антибиотиков для стартовой терапии, у пациентов с ТВП должны быть предприняты максимальные усилия, направленные на установление этиологии ВП с последующей де-эскалацией АБТ и назначением препаратов, наиболее активных в отношении выявленного возбудителя [21].

С целью этиологической диагностики ТВП целесообразно использовать следующие методы [13, 21]:

- Культуральное исследование двух образцов венозной крови;
- Бактериологическое исследование респираторного образца — мокрота или трахеальный аспират (у пациентов, находящихся на ИВЛ);

- Экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии;
- Исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки) на грипп методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) во время эпидемии в регионе, наличии клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих о вероятном инфицировании вирусом гриппа.

Рекомендации по выбору АМП в случае выявления конкретного возбудителя представлены в таблице 5.

В дополнение к антибиотикам у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, рекомендуется назначе-

**Таблица 4. Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии ТВП**

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

Таблица 5. Рекомендации по этиотропной АБТ ТВП при инфицировании наиболее частыми возбудителями

Возбудитель	Препараты выбора <sup>1</sup>	Альтернативные препараты <sup>1</sup>
<i>S.pneumoniae</i> пенициллин-чувствительные штаммы	Ампициллин	ЦС: - Цефотаксим - Цефтаролин - Цефтриаксон ФХ: - Левифлоксацин - Моксифлоксацин
<i>S.pneumoniae</i> пенициллинорезистентные штаммы	ЦС: - Цефотаксим - Цефтаролин - Цефтриаксон ФХ: - Моксифлоксацин - Левифлоксацин	Ванкомицин Линезолид
<i>H.influenzae</i>	ИЗП: - Амоксициллин/клавуланат - Ампициллин/сульбактам ЦС: - Цефепим - Цефотаксим - Цефтаролин - Цефтриаксон ФХ: - Левифлоксацин - Моксифлоксацин	Карбапенемы: - Имипенем - Меропенем - Эртапенем
<i>S.aureus</i> метициллин-чувствительные штаммы	Оксациллин ИЗП: - Амоксициллин/клавуланат - Ампициллин/сульбактам	ФХ: - Левифлоксацин - Моксифлоксацин Линезолид
<i>S.aureus</i> метициллино- резистентные штаммы	Линезолид	Ванкомицин Цефтаролин <sup>2</sup>
<i>Legionella spp.</i>	Левифлоксацин ± Рифампицин Азитромицин ± Рифампицин	Доксициклин ± Рифампицин
<i>Enterobacteriaceae</i> (БАРС -)	ЦС: - Цефепим - Цефотаксим - Цефтаролин - Цефтриаксон	Карбапенемы: - Имипенем - Меропенем - Эртапенем ФХ: - Левифлоксацин - Моксифлоксацин - Офлоксацин - Ципрофлоксацин ИЗП: - Амоксициллин/клавуланат - Ампициллин/сульбактам
<i>Enterobacteriaceae</i> (БАРС +)	Карбапенемы: - Имипенем - Меропенем - Эртапенем	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам
<i>P.aeruginosa</i>	Карбапенемы: - Имипенем - Меропенем ЦС: - Цефепим - Цефтазидим Пиперациллин/тазобактам Ципрофлоксацин ± АГ: - Амикацин - Гентамицин - Тобрамицин	
<i>C.burnetii</i>	Доксициклин	Моксифлоксацин Левифлоксацин

Примечание: АГ — аминогликозиды, ИЗП — ингибиторозащитные пенициллины, ФХ — фторхинолоны, ЦС — цефалоспорины. <sup>1</sup> для всех препаратов путь введения только внутривенный; <sup>2</sup> только при подтвержденной чувствительности возбудителя

ние ингибиторов нейраминидазы. Противовирусные препараты могут назначаться и эмпирически пациентам с ВП, находящимся в критическом состоянии в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе (терапию целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на грипп методом ПЦР) [21].

Первоначальная оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения [21]. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, ДН и ПОН. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, АБТ расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо пересмотреть выбранный режим АБТ.

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

При положительной динамике следует рассмотреть возможность перевода пациента на пероральные АМП в рамках ступенчатой терапии. Ступенчатая АБТ предполагает двухэтапное применение антибиотиков, при котором терапия начинается с его внутривенного введения с последующим переходом на пероральный прием того же препарата, либо АМП со сходным спектром активности и механизмом действия. Переход осуществляется сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Оптимальным вариантом ступенчатой АБТ является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же АМП. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам. Важнейшим критерием выбора АМП для второго этапа ступенчатой терапии является высокая и предсказуемая биодоступность при приеме внутрь.

Переход с парентерального на пероральный режим АБТ должен осуществляться при стабилизации гемодинамических показателей пациента, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов и признаков ТВП [21]. На практике возможность перехода на пероральный способ введения АБП появляется в среднем через 2–4 дня с момента начала лечения.

Оптимальная продолжительность применения АБП при ТВП до настоящего времени не определена. Выбор оптимальной продолжительности АБТ у пациентов с ВП зависит от различных факторов — возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной

системы, наличия осложнений, скорости “ответа” на стартовую АБТ, характеристик назначенного АБП, выявляемых возбудителей.

По мнению экспертов, при ТВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней. Более длительные курсы АБТ (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S.aureus*, *Legionella* spp., неферментирующие микроорганизмы (*Pa.aeruginosa* и др.). Длительность применения противовирусных препаратов (оселтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней [21].

При решении вопроса об отмене АМП рекомендуется руководствоваться следующими критериями:

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

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ТВП не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография органов грудной полости не является критерием для отмены АБТ, а сохраняющаяся инфильтрация — показанием к ее продолжению у пациентов с положительной клинической динамикой. Однако, в случае длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматики необходимо провести дифференциальную диагностику ТВП с другими заболеваниями.

## Описание отдельных клинических случаев ТВП

### Случай № 1

Больной В., 54 года, поступил в многопрофильный стационар 26.09.2014 с жалобами на выраженную одышку в покое, интенсивный кашель с легко отделяемой слизисто-гнойной мокротой, чувство нехватки воздуха, резкую слабость.

*Анамнез заболевания.* Заболел остро, самочувствие ухудшилось вечером накануне госпитализации, когда рез-

ко повысилась температура тела до 40°C, появились потрясающий озноб, одышка в покое, выраженная слабость. Самостоятельно не лечился, никакие лекарственные средства не принимает, периодически по потребности пользуется ингаляционными бронхолитиками (ипратропиум бромид, тиотропиум), так как в течение нескольких лет страдает хронической обструктивной болезнью легких тяжелого течения.

Пациент в настоящее время не курит (ранее курил на протяжении 25 лет не менее 1 пачки сигарет в день), спиртными напитками не злоупотребляет.

*Данные физического обследования.* Рост 171 см. Вес 93 кг. Тип телосложения гиперстенический. Состояние тяжелое, заторможен. Кожные покровы бледные, повышенной влажности. Периферические лимфатические узлы не увеличены, отеков нет. Дыхание везикулярное, справа резко ослаблено, по всем легочным полям выявляются обильные мелкопузырчатые влажные хрипы.

Температура тела 40,2°C (аксиллярная), ЧДД 26 в минуту, SpO<sub>2</sub> 82% (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия (ЧСС 125 в минуту), АД 105/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 2 см выступает ниже края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул в норме. Мочеиспускание свободное.

*Результаты дополнительного обследования.* В ходе проведенного обследования в стационаре на рентгенограмме органов грудной клетки в прямой и правой боковой проекции выявлено интенсивное гомогенное затемнение в верхней доле правого легкого (рис. 1); корни легких неструктурные, синусы свободны. Сердце расширено в поперечнике.

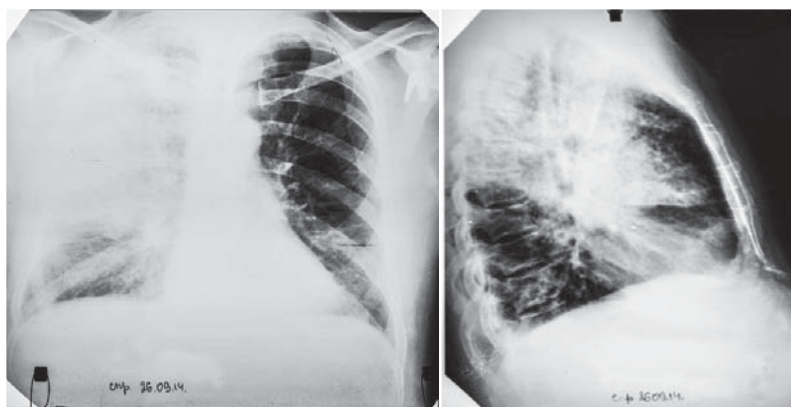
Пациенту выполнены общий анализ крови, мочи, мокроты, биохимический анализ крови, ЭКГ, получен образец мокроты для общеклинического и культурального исследования, два образца венозной кро-

ви для бактериологического исследования, выполнены экспресс-тесты на пневмококковую и легионеллезную антигенурию. Уровень лейкоцитов составил  $8,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , отмечалось уменьшение удельного веса лимфоцитов до 5,7% и увеличение гранулоцитов до 93,6%. В общем анализе мочи выявлена протеинурия (белок 1 г/л), в биохимическом анализе — снижение уровня белка до 54 г/л, повышение уровня мочевины (10,2 ммоль/л), АСТ (207 ЕД/л), ЛДГ (646 ЕД/л), резкое повышение уровня СРБ (359,2 мг/л). При УЗИ органов брюшной полости выявлена умеренная гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени. Тест на легионеллезную антигенурию — отрицательный, на пневмококковую — положительный. Данные бактериоскопии мазка мокроты, окрашенного по Граму: сегментоядерные лейкоциты > 25 в поле зрения, эпителиоциты 0–3 в поле зрения, Грам + кокки парами > 50 в поле зрения, Грам — палочки 1–5 в поле зрения.

Пациенту были назначены цефтриаксон 2 г в/в струйно, кларитромицин 0,5 г 2 р/день в/в капельно, дезинтоксикационная терапия, кислородотерапия, ипратропия бромид/беродуал 1,0 мл 3 р/д через небулайзер, гепарин 2,5 ЕД 2 р/д п/к.

27.09.2014 при бактериологическом исследовании мокроты выявлен рост *S.pneumoniae* в количестве  $10^5$  КОЕ/мл (чувствительный к пенициллину, левофлоксацину, эритромицину, клиндамицину и цефтриаксону) и *E.coli*  $10^2$  КОЕ/мл (чувствительна к амикацину, ампицилину, цефатаксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину, гентамицину, имипенему, амоксицилину/клавуланату). 28.09.2014 при бактериологическом исследовании крови в двух флаконах был выявлен рост *S.pneumoniae*, чувствительного к пенициллину, левофлоксацину, эритромицину, клиндамицину и цефтриаксону.

На фоне проводимой терапии отмечалось медленное обратное развитие клинических симптомов и признаков ВП с сохранением умеренной одышки при



**Рисунок 1.** Рентгенограмма органов грудной клетки пациента В (26.09.2014 г.).



**Рисунок 2.** Рентгенограмма органов грудной клетки пациента В (23.10.2014 г.).



физической нагрузке, нормализация лабораторных показателей, уменьшение интенсивности воспалительной инфильтрации при контрольной рентгенографии органов грудной клетки (рис. 2), эрадикация *S. pneumoniae* при повторном бактериологическом исследовании крови на 4 сутки, мокроты — на 7 сутки с момента начала терапии.

### Случай № 2

Пациент М., 37 лет, поступил в многопрофильный стационар 13.08.2014 с жалобами на приступообразный малопродуктивный кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до 39,5°C, интенсивные боли в грудной клетке при кашле.

**Анамнез заболевания.** Считает себя больным 8 дней, когда появились слабость, утомляемость, потливость, повысилась температура тела до 37,5°C. Пациент расценил свое состояние как ОРВИ, за медицинской помощью не обращался, принимал самостоятельно жаропонижающие препараты и продолжал работать. Однако самочувствие прогрессивно ухудшалось. Отмечалось повышение температуры тела до фебрильных цифр, появление инспираторной одышки и кашля со слизисто-гноющей мокротой и прожилками крови. Пациент вызвал бригаду скорой помощи и был госпитализирован.

Пациент не курит, спиртными напитками не злоупотребляет, не страдает хроническими сопутствующими заболеваниями за исключением рецидивирующего фурункулеза; 2 недели назад в домашних условиях лечил фурункул мазью Вишневского.

**Данные физического обследования.** Рост 178 см. Вес 73 кг. Тип телосложения нормостенический. Состояние тяжелое, сознание ясное. Кожные покровы бледные, влажные. В области правой половины грудной клетки в IV межреберье по передней подмышечной линии определяется одиночный фурункул в стадии заживления. Видимые слизистые бледные. Доступные пальпации лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижне-боковых отделах.

Температура тела 39,4°C (аксиллярная), ЧДД 30 в минуту, SpO<sub>2</sub> 90% (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца ритмичные, тахикардия (ЧСС 104 в минуту), АД 90/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Перкуторные размеры печени по Курлову: 10×9×8 см. Селезенка не увеличена. Стул в норме. Мочеиспускание свободное.

**Результаты дополнительного обследования.** В ходе проведенного обследования в стационаре на рент-

генограмме органов грудной клетки и при МСКТ органов грудной клетки в легких с обеих сторон выявлены множественные фокусы пониженной прозрачности, некоторые из которых основанием прилежали к плевре.

Изменения были расценены как двусторонний полисегментарный воспалительный процесс, однако рентгенолог не исключал инфаркт-пневмонию вследствие ТЭЛА и диссеминированный туберкулез.

Пациенту были выполнены общий анализ крови, мочи, мокроты, биохимический анализ крови, получено 2 образца венозной крови для бактериологического исследования, ЭКГ, МСКТ органов грудной клетки с контрастированием легочных артерий для исключения ТЭЛА. Из полученных результатов обращали на себя внимание лейкоцитоз 14×10<sup>9</sup>/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов (1%), гипопротейнемия 52 г/л с уменьшением уровня альбумина до 40% и увеличением γ-глобулинов до 39%, повышение мочевины (12,6 ммоль/л), АЛТ (98 ЕД/л), АСТ (46 ЕД/л), уровня С-реактивного белка (4,16 мг/дл).

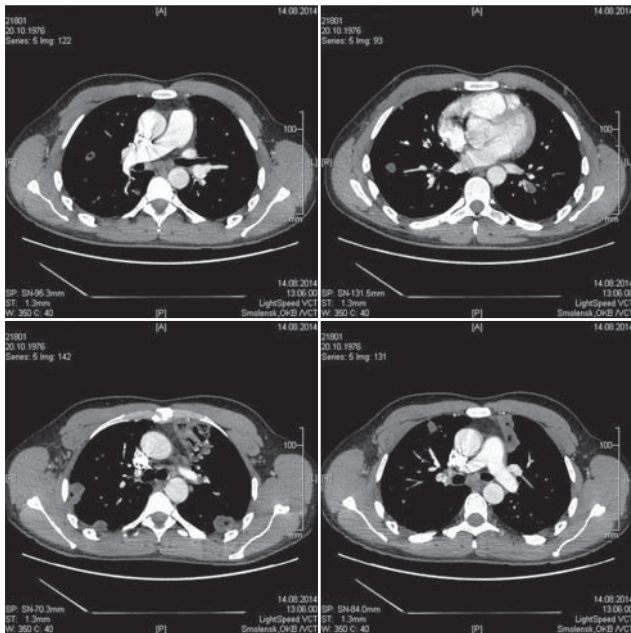
При выполнении МСКТ органов грудной клетки с контрастированием легочных артерий проходимость последних с обеих сторон не нарушена, выявлены множественные фокусы понижения прозрачности в легких с наличием мелких полостей деструкции (рис. 4).

Пациенту были назначены цефтриаксон 2 г в/в струйно, моксифлоксацин 0,5 г в/в капельно, кислородотерапия, проводилась дезинтоксикационная терапия без выраженной положительной клинической динамики в течение 72 ч с момента начала терапии. 17.08.2014 при бактериологическом исследовании крови в двух флаконах был выявлен рост *S. aureus*, чувствительного к оксацилину, ципрофлоксацину, клиндамицину, эритромицину, гентамицину, линезолиду, рифампицину, фузидиевой кислоте. На основании полученных данных эмпирическая терапия ВП была изменена, вместо цефтриаксона назначен цефазолин в дозе 2 г в/в 2 раза в сутки.

Изменение режима АБТ привело к нормализации температуры тела в течение последующих 2-х дней, уменьшению одышки и кашля, улучшению лабораторных показателей общего и биохимического анализов крови, а также уменьшению инфильтрации с



**Рисунок 3.** Рентгенограмма органов грудной клетки пациента М (13.08.2014).



**Рисунок 4.** Фрагменты МСКТ органов грудной клетки пациента М. с контрастированием легочной артерии (14.08.2014).

обеих сторон при контрольном рентгенологическом исследовании, выполненном через 14 дней с момента поступления.

### Случай № 3

Пациент Г., 27 лет, доставлен машиной скорой помощи в приемное отделение многопрофильного стационара 07.05.2015 с жалобами на слабость, боль в животе, повышение температуры тела до 39°C, одышку при незначительной физической нагрузке, кровохарканье, боли в нижних конечностях.

**Анамнез заболевания.** Считает себя больным 5 дней, когда появились температура тела до 37°C с ознобом, сухой кашель, слабость. Лечился дома, принимал жаропонижающие препараты. Однако состояние прогрессивно ухудшалось; в день обращения за медицинской помощью появились интенсивные боли в животе, больше справа, и кровохарканье.

Пациент курит около 10 лет по 20 сигарет в сутки, ИК 10 пачка/лет, со слов родственников, крепкие спиртные напитки употребляет в умеренном количестве.

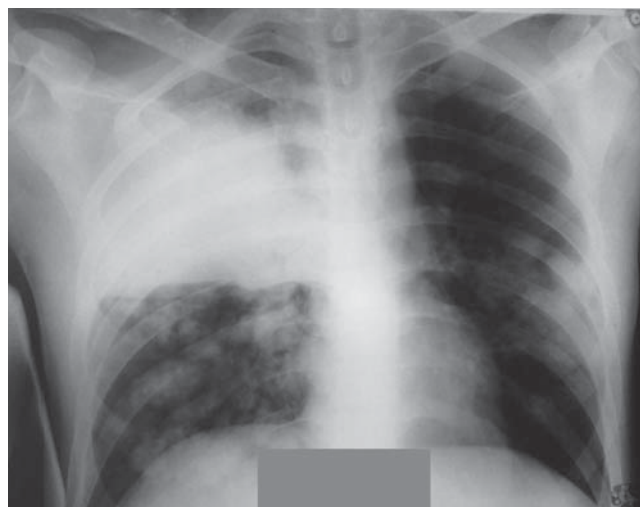
**Данные физического обследования.** Рост 168 см. Вес 65 кг. Тип телосложения нормостенический. Состояние тяжелое, пациент несколько заторможен. Кожные покровы бледные, влажные. Видимые слизистые бледные. Доступные пальпации лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. В легких дыхание везикулярное, выслушиваются ослабление везикулярного

дыхания в нижне-боковых отделах и влажные мелкопузырчатые хрипы с обеих сторон. Температура тела 39°C (аксиллярная), ЧДД 26 в минуту, SpO<sub>2</sub> 78% (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца ритмичные, тахикардия (ЧСС 110 в минуту), АД 90/50 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см за счет левой доли. Перкуторные размеры печени по Курлову: 10×14×15 см. Селезенка не увеличена. Моча отсутствует.

**Результаты дополнительного обследования.** В ходе проведенного обследования в стационаре на рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции в правой доле выявлена интенсивная однородная инфильтрация легочной ткани. В проекции нижней доли — множественные очагово-сливные тени на фоне усиленного легочного рисунка. Слева в проекции среднего легочного поля определяется участок инфильтрации средней степени интенсивности.

Состояние расценено как двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, осложненная инфекционно-токсическим шоком. Пациент переведен в ОРИТ для дальнейшего лечения.

При поступлении были выполнены общий анализ крови, мокроты, биохимический анализ крови, получено 2 образца венозной крови для бактериологического исследования, посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам, ЭКГ. Из полученных результатов обращали на себя внимание: лейкопения ( $3,6 \times 10^9/\text{л}$ ), сдвиг лейкоцитарной формулы влево до миелоцитов (миелоциты — 2%, юные — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 6%, сегментоядерные — 67%), тромбоцитопения ( $15 \times 10^9/\text{л}$ ), гипопротейнемия (54 г/л), повышение уровня общего (41,6 мкмоль/л) и прямого (36 мкмоль/л) билирубина, мочевины (25,8 ммоль/л), креатини-



**Рисунок 5.** Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Г. (07.05.2015 г.).

на (287 мкмоль/л), АЛТ (59 ЕД/л), АСТ (164 ЕД/л), фибриногена (5,7 г/л), удлинение протромбинового времени (21,9'') и снижение протромбинового индекса 68,5%. Получены отрицательные результаты тестов на легионеллезную и пневмококковую антигенурию (моча получена катетером).

Пациент из приемного отделения доставлен в ОРИТ, где были назначены кислородотерапия, цефепим 2 г 2 р/день в/в, азитромицин 500 мг 1 р/день в/в капельно, дезинтоксикационная терапия, амброксол 30 мг 3 р/день. 08.05.2015 г. рано утром состояние пациента резко ухудшилось за счет прогрессирующей дыхательной недостаточности, он переведен на ИВЛ, в связи с гипотонией, некогегированной инфузионной терапией, начато введение дофамина, в 6<sup>05</sup> у пациента произошла остановка дыхания и сердечной деятельности. Несмотря на проведенные реанимационные мероприятия, констатирована биологическая смерть.

8.05.2015 г. при бактериологическом исследовании мокроты выявлен рост *K.pneumoniae* в количестве 10<sup>4</sup> КОЕ/мл (чувствительна к амикацину, амоксицилину/клавуланату, цефатаксиму, цефтазидиму, ципрофлоксацину, эртапину, гентамицину, имипенему; резистентна к ампициллину) и *S.aureus* 10<sup>4</sup> КОЕ/мл (чувствительный к цефокситину, ципрофлоксацину, клиндамицину, эритромицину, гентамицину, триметоприму/сульфаметоксазону). При бактериологическом исследовании крови в двух флаконах выявлен рост *K.pneumoniae* с аналогичным исследованием мокроты профилем чувствительности к АМП.

Ⓐ

## Список литературы

1. Заболеваемость населения России в 2012 году. Статистические материалы. Москва, 2013.
2. Синопальников А.И. Внебольничная пневмония. В кн.: Внебольничные инфекции дыхательных путей. Руководство для врачей. Под ред. А.И. Синопальникова, Р.С. Козлова. — М: Премьер МТ, Наш Город, 2007. С. 295–333.
3. Sligl W.I., Marrie T.J. Severe Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care Clin* 2013; 29: 563–601.
4. Angus D.C., Marrie T.J., Obrosky D.S., et al. Severe community-acquired pneumonia: use of intensive care services and evaluation of American and British Thoracic Society diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 717–23.
5. 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: 1059–64.
6. Tejerina E., Frutos V., Restrepo M.I., et al. Prognosis factors and outcome of community-acquired pneumonia needing mechanical ventilation. *J Crit Care* 2005;20: 56–65.
7. Marrie T.J., Carriere K.C., Jin Y., et al. Factors associated with death among adults <55 years of age hospitalized for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003;36(4):413–21.

8. Ewig S., Woodhead M., Torres A. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2011; 37: 214–223.
9. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. doi 10.1007/s10096-014-2067-1.
10. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2010; doi:10.1136/thx.2009.129502.
11. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П., и соавт. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах г. Смоленска. *Пульмонология* 2011; 1: 5–18.
12. Иванчик Н.В., Козлов С.Н., Рачина С.А., и соавт. Этиология фатальных внебольничных пневмоний у взрослых. *Пульмонология* 2008; 6: 53–58.
13. Рачина С.А., Козлов Р.С. Современные подходы к микробиологической диагностике при внебольничной пневмонии. *Пульмонология* 2010; № 5: 5–14.
14. Pavia A.T. What is the Role of Respiratory Viruses in Community-Acquired Pneumonia? What is the Best Therapy for Influenza and Other Viral Causes of Community-Acquired Pneumonia? *Infect Dis Clin N Am* 2013; 27: 157–175.
15. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. Козлов Р.С. Смоленск, 2010.
16. Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Сидоренко С.В., и соавт. Чувствительность к цефтаролину основных возбудителей бактериальных инфекций в Российской Федерации. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2015; 17(1) — принята к публикации.
17. Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И., и соавт. Антибиотико-резистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2014; 16: 57–69.
18. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. and the ERS/ESCMID Task Force. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl. 6): 1–59.
19. Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults — update 2009. *Thorax* 2009; 64 (Suppl III): iii1–55.
20. Mandell L.M., 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): S27–72.
21. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и соавт. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология* 2014; 4: 13–48.
22. Sibila O., Restrepo M.I., Anzueto A. What is the Best Antimicrobial Treatment for Severe Community-Acquired Pneumonia (Including the Role of Steroids and Statins and Other Immunomodulatory Agents). *Infect Dis Clin N Am* 2013; 27: 133–147.
23. Torres A., Garau J., Arvis P., et al. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study — a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2008; 46(10): 1499–509.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.