

Адьювантная терапия внебольничной пневмонии

Н.А. Семаш¹, А.С. Белевский², Н.И. Вязьменова¹

¹ Центральный клинический военный госпиталь ФСБ России

² Кафедра пульмонологии Факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Внебольничная пневмония является главной причиной заболеваемости и смертности среди всех инфекционных болезней, причем с увеличением возраста населения ее вклад растет. Высокая смертность обусловлена не только сопутствующими заболеваниями пациентов, но и резистентностью возбудителей к современным антибактериальным препаратам, вирусно-бактериальными ассоциациями. В статье приведены данные по резистентности основных возбудителей пневмонии в мире и исследования, касающиеся поисков адьювантных препаратов с целью улучшения выживаемости при внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, резистентность возбудителей, адьювантная терапия.

История успешного лечения пневмонии началась с изобретения первого антибиотика. В последующие годы появлялись новые препараты, и постепенно формировалась устойчивость микроорганизмов к этим антибиотикам. Учитывая довольно высокий уровень смертности от пневмонии, в настоящее время продолжают поиски дополнительных (неантибактериальных) средств лечения.

Эпидемиология внебольничной пневмонии

Согласно официальной статистике (ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ), в 2003 г. показатель заболеваемости пневмонией во всех возрастных группах составил 4,1‰, в 2008 г. среди взрослого населения — 3,67‰. Однако эти цифры не отражают истинной заболеваемости внебольничной пневмонией в России, которая, согласно расчетам, достигает 14–15‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. У отдельных ка-

тегорий населения показатель заболеваемости существенно выше: например, у солдат срочной службы он составляет 30–40‰. Следует отметить, что в среднем в популяции у лиц молодого и среднего возраста заболеваемость пневмонией составляет 1–12‰, в старших возрастных группах — 25–44‰.

Данные других стран также свидетельствуют о высокой заболеваемости внебольничной пневмонией. К примеру, в США ежегодно диагностируется 5–6 млн. случаев, а более чем в 1 млн. случаев требуется госпитализация. Из числа госпитализированных непосредственно от внебольничной пневмонии умирают более 60 тыс. человек.

Согласно данным Минздравсоцразвития РФ, смертность от пневмонии в 2003 г. составила 31 случай на 100 тыс. населения. Летальность при внебольничной пневмонии у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний составляет 1–3%, а у пациентов старше 60 лет при тяжелом течении пневмонии и наличии сопутствующих заболеваний (**хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)**, сердечная, печеночная, почечная недоста-

Контактная информация: Семаш Наталия Александровна, s_natali_@pochta.ru

точность, сахарный диабет, алкоголизм, злокачественные новообразования) этот показатель достигает 15–30% [6].

В настоящее время во многих странах разработаны национальные рекомендации по лечению внебольничной пневмонии с учетом ее тяжести и предполагаемых этиологических агентов. Тем не менее смертность от пневмонии остается неоправданно высокой. В Испании в 2009 г. были опубликованы результаты исследования A. Rodriguez et al., направленного на изучение смертности от бактериальной внебольничной пневмонии в **отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)** при назначении адекватной стартовой антибактериальной терапии. Смертность среди иммунокомпетентных пациентов от пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, составила 20,7%, а от пневмонии, вызванной другими возбудителями, — 28% [18]. Интерес представляет и тот факт, что в ряде исследований отмечен рост смертности среди лиц, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии, в течение нескольких месяцев после выписки. Согласно данным исследования J.U. Hedlund et al., опубликованным в 2003 г., низкий уровень альбумина в плазме крови (не связанный с нутритивным статусом) на фоне лечения системными **глюкокортикостероидами (ГКС)** и колонизация дыхательных путей грамотрицательными энтеробактериями увеличивают риск рецидива пневмонии и смерти после выписки из стационара [9].

Этиологические факторы пневмонии

Тяжесть пневмонии и неэффективность адекватной стартовой антибактериальной терапии могут быть обусловлены резистентностью пневмококка и других возбудителей, вирусно-бактериальными ассоциациями.

По данным исследования Alexander Project, доля резистентных к пенициллину пневмококков в 2000 г. в Гонконге составила 75%, в Мексике, Южной Африке и Япо-

нии — свыше 50%, в Сингапуре и США — более 30%, в Канаде и Бразилии — менее 20%, а в России — лишь 3,2% [5]. В Европе высокая резистентность регистрируется в Испании, Франции и Словакии (более 50%) [4]. Доля резистентных к эритромицину штаммов пневмококков в странах Юго-Восточной Азии и Японии составляет 50–80%, во Франции и Италии — более 40%, в США — 25% [10, 21]. Самый низкий уровень резистентности в 2000 г. отмечен в России и Бразилии (менее 4%) [5].

Согласно результатам проспективного многоцентрового исследования ПеГАС-III (2006–2009 годы), уровень устойчивости пневмококков к пенициллину в России остается стабильным и не превышает 10%; при этом преобладают умеренно резистентные штаммы. Все пенициллинрезистентные штаммы сохраняют чувствительность к амоксициллину, амоксициллину/клавуланату. Резистентность к цефтриаксону составляет 2,8%, к макролидам не превышает 10%, но отмечается рост резистентности к клиндамицину [4].

Наиболее высокий уровень резистентности *Haemophilus influenzae* к ампициллину наблюдается во Франции (34,8%), США (31,1%) и Словакии (26%) [13, 17]. В России уровень резистентных к пенициллинам штаммов *H. influenzae* в 2003–2005 годах не превышал 5,4% (по данным исследования ПеГАС-II) [4].

В ходе проведения ряда исследований доказана роль вирусно-бактериальных ассоциаций в развитии внебольничной пневмонии. Испанским исследователям M. Angeles Marcos et al. удалось установить этиологию пневмонии в 57% случаев: доля вирусов составила 13%, бактерий — 33%, вирусно-бактериальных ассоциаций — 10%. Основным возбудителем стал пневмококк (29%, 58 пациентов), на втором месте — респираторные вирусы (23%, 46 пациентов) [7]. Аналогичные данные опубликованы в Европейском респираторном журнале в 2008 г. Согласно данным M. Camps Serra et al., воз-

Таблица 1. Адьювантная терапия внебольничной пневмонии

Терапия	Рекомендации ATS	Рекомендации ERS
ГКС	Рекомендуются пациентам с тяжелой внебольничной пневмонией при доказанном дефиците кортизола	Не рекомендованы, за исключением случаев септического шока
Активированный протеин С	Рекомендуется при септическом шоке; возможно применение при ОРДС или сепсис-индуцированной лейкопении	Нет рекомендаций
Неинвазивная вентиляция легких	Рекомендована пациентам с гипоксемией или ОРДС, пока им не потребовалась ИВЛ в связи с тяжелой гипоксемией	НВЛ не является стандартом лечения, но может потребоваться пациентам с ХОБЛ
Антикоагулянты	Нет рекомендаций	Низкомолекулярные гепарины рекомендуются пациентам с острой дыхательной недостаточностью
Г-КСФ	Нет рекомендаций	Не рекомендован

Обозначения: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, НВЛ — неинвазивная вентиляция легких, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром.

будителями пневмонии у пациентов с иммунодефицитом в 12% случаев были вирусы, в 13% случаев — вирусно-бактериальные ассоциации, а в 34% случаев выявить возбудителя не удалось [8].

Адьювантная терапия

С учетом того, что за последние годы рынок антибактериальных препаратов практически не изменился, взгляды ученых обращаются к поиску новых схем и комбинаций антибиотиков, а также к адьювантной терапии. Интересные данные опубликовали в 2008 г. I.I. Siempos et al. в систематическом обзоре, посвященном адьювантной терапии внебольничной пневмонии [11]. Авторы проанализировали опубликованные работы, посвященные оценке эффективности различных препаратов при лечении внебольничной пневмонии разной тяжести. Среди них были и новые препараты: активированный протеин С (дротрекогин альфа), **гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)**, ГКС и антикоагулянты.

В табл. 1 представлены рекомендации **Европейского респираторного общества (ERS)** и **Американского торакального обще-**

ства (ATS) по применению адьювантной терапии при внебольничной пневмонии.

Роль ГКС в лечении тяжелой пневмонии, ОРДС, септического шока остается дискуссионной. Работы по данной проблеме проанализировали J.I. Salluh et al. в систематическом обзоре, опубликованном в 2008 г. [20]. В табл. 2 представлены сведения о трех исследованиях.

Таким образом, применение ГКС способствовало увеличению выживаемости пациентов только в двух исследованиях.

В отечественной литературе в отношении ГКС имеются следующие рекомендации: низкие дозы ГКС (гидрокортизон 100 мг 3 раза в сутки в течение 5–10 дней) можно использовать при “рефрактерном” септическом шоке и подозрении на надпочечниковую недостаточность (пациенты, ранее получавшие ГКС) [1].

Биологическая активность и клиническая эффективность активированного протеина С (дротрекогин альфа) у пациентов с тяжелым сепсисом доказана в исследовании PROWESS. Согласно результатам исследования, у пациентов наблюдалось статистически достоверное снижение относительного риска летального исхода на 19,4%

Таблица 2. Опыт применения ГКС для лечения внебольничной пневмонии

Авторы	Количество пациентов	Критерии отбора и вид исследования	Дозировки и длительность введения ГКС	Летальность, %	Длительность пребывания в стационаре, дни
Marik et al.	30	Тяжелая пневмония. Одноцентровое РКИ	Гидрокортизон 10 мг/кг однократно за 30 мин до антибиотика	7,1 и 18,8 (статистически недостоверно)	4,6 и 4,3
Confalonieri et al.	46	Тяжелая пневмония. Многоцентровое РКИ	Гидрокортизон 200 мг + 10 мг/ч в течение 7 дней	0 и 30 (p = 0,009)	10 и 18 (p = 0,01)
Mikami et al.	31	Тяжелая и среднетяжелая пневмония. Открытое РКИ	Преднизолон 40 мг/сут в течение 3 дней	6 и 0 (p = 0,99)	11,3 и 15,5 (p = 0,182)

Обозначения: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

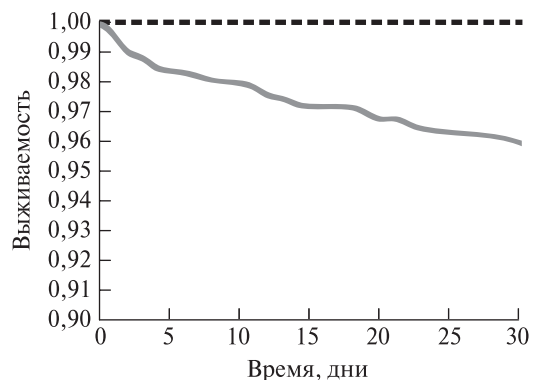
Примечание. В последних двух столбцах первая цифра – показатель в группе ГКС.

и абсолютное снижение летальности на 6,1% [12]. Однако при ретроспективном анализе данных пациентов с пневмонией без сепсиса различий в смертности не выявлено. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании ADDRESS различий в 28-дневной летальности у пациентов с моноорганной недостаточностью и тяжестью менее 25 баллов по шкале APACHE II найдено не было, и исследование было досрочно прекращено [23].

Роль Г-КСФ в лечении внебольничной пневмонии и сепсиса изучалась в ряде небольших исследований. Полученные данные указывают на увеличение количества нейтрофилов на фоне применения Г-КСФ как у животных, так и у людей. Однако ни в рандомизированном контролируемом исследовании S. Nelson et al. (1998), ни в многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании R.K. Root et al. (2003), которые были направлены на изучение использования филграстима для лечения тяжелой пневмонии и сепсиса, достоверных различий в летальности и длительности госпитализации не выявлено. Тем не менее результаты первого исследования свидетельствуют о том, что применение филграстима у пациентов с внеболь-

ничной пневмонией, возможно, снижает риск осложнений (ОРДС, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, эмпиемы плевры) [16, 19].

Исследований, направленных на изучение лечения среднетяжелой внебольничной пневмонии, еще меньше. Е.М. Mortensen et al. опубликовали результаты двух исследований, в которых наблюдалось снижение 30-дневной летальности среди пациентов, принимавших до пневмонии ингибиторы



--- Пациенты, получавшие статины, n = 110

— Пациенты, не получавшие статины, n = 677

Соотношение выживших пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией, получавших и не получавших статины.

ангиотензинпревращающего фермента и статины [14, 15]. На рисунке представлено соотношение выживших пациентов с внебольничной пневмонией, принимавших и не принимавших статины.

Более масштабное исследование в 1997 г. провели датские ученые R.W. Thomsen et al. В исследовании приняло участие 29 900 пациентов, из них 1371 (4,6%) получал до госпитализации статины. Смертность среди пациентов, принимавших статины, была ниже, чем среди пациентов, не принимавших статины: 30-дневная — 10,3 и 15,7% и 90-дневная — 16,8 и 22,4% соответственно [22].

Существуют данные о том, что N-ацетилцистеин — антиоксидант, применяемый при разнообразных воспалительных заболеваниях органов дыхания, — также можно использовать в качестве адъювантной терапии внебольничной пневмонии, поскольку с патогенетической точки зрения основу воспалительных процессов различной этиологии составляет окислительный стресс. Наше внимание привлекла работа А.Л. Аляви и Г.А. Курбановой (2007), в которой проанализирован обмен оксида азота при использовании N-ацетилцистеина в составе комплексной терапии внебольничной пневмонии. В группе больных, получавших N-ацетилцистеин в дозе 600 мг/сут, к 10-му дню лечения уровень оксида азота и пероксинитрита, а также активность нитратредуктазы в эритроцитах и конденсате выдыхаемого воздуха нормализовались, в то время как у других пациентов эти показатели не достигли значений, характерных для здоровых лиц [3].

Adjuvant Therapy for Community-Acquired Pneumonia

N.A. Syomash, A.S. Belevsky, and N.I. Vyazmenova

Community-acquired pneumonia is the main cause of infectious morbidity and mortality with direct relationship between the age and the contribution of the disease. High mortality is caused not only by concomitant diseases, but the resistance of pneumonia agents to modern antibiotics and viral-bacterial associations as well. The article deals with the resistance of the main pneumonia agents worldwide and the studies searching for adjuvant therapy for community-acquired pneumonia to increase the survival rate.

Key words: community-acquired pneumonia, antibiotic resistance, adjuvant therapy.

Согласно данным зарубежных исследований, различия в летальности между пациентами, получавшими высокие дозы N-ацетилцистеина по поводу ОРДС, и пациентами, не получавшими препарат, отсутствуют. Однако в ряде случаев на фоне применения N-ацетилцистеина уменьшилась длительность респираторной поддержки и частота полиорганной недостаточности. В 2010 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в НИИ пульмонологии под руководством С.Н. Авдеева и А.Г. Чучалина, в котором пациентам с ОРДС на фоне вирусной пневмонии в течение 7 дней вводили N-ацетилцистеин в дозе 70 мг/кг/сут. Хотя различий в летальности между двумя группами выявлено не было, отмечалась тенденция к уменьшению длительности респираторной поддержки и времени пребывания больных в ОРИТ и стационаре за счет более быстрого и значительного улучшения показателей оксигенации (через 1 сут $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 253 ± 29 и 178 ± 24 мм рт. ст., $p = 0,05$), увеличения сердечного индекса (от $2,52 \pm 0,11$ до $2,66 \pm 0,13$ л/мин/м², $p = 0,034$) и ударного объема левого желудочка (от 50 ± 6 до 58 ± 8 мл, $p = 0,041$). Также наблюдалось уменьшение количества случаев полиорганной недостаточности (23,1 и 64,3%, $p = 0,077$) [2].

В заключение хочется отметить, что хотя адъювантная терапия никогда не заменит антибактериальную терапию, но при ряде патологических состояний она может улучшить прогноз.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru