

# Внебольничная пневмония в практике амбулаторного врача: роль патогенетической терапии

**А.А. Визель**

Современные стандарты описывают **внебольничную пневмонию (ВП)** как острое инфекционное воспалительное заболевание, преимущественно бактериальной этиологии, возникшее во внебольничных условиях (вне стационара, или позднее чем через 4 нед после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения свыше 14 сут), с поражением респираторных отделов легких (альвеол, бронхов мелкого калибра и бронхиол), частым наличием характерных симптомов (остро возникшая лихорадка, сухой кашель с последующим выделением мокроты, боль в грудной клетке, одышка) и клинико-рентгенологических признаков локального поражения, ранее отсутствовавших и не связанных с другими известными причинами.

**Заболеваемость** ВП является высокой во всем мире, с определенными географическими и сезонными колебаниями. В США ежегодно регистрируют 5–6 млн. случаев ВП. В России, по официальным статистическим данным, регистрируют около 440 тыс. больных ВП в год, но реальное их количество можно оценить по результатам активных контролируемых эпидемиологических исследований. Так, по данным академика А.Г. Чучалина и сотрудников НИИ пульмонологии ФМБА России, в нашей стране пневмонией ежегодно заболевает более 1,5 млн. человек. В периоды эпидемий гриппа частота пневмонии увеличивается, растет смертность от этого заболевания. В Республике Татарстан заболеваемость пневмонией в последние годы колеблется в пределах 380–420 на 100 тыс. населения.

**Этиология** пневмонии является предметом постоянных исследований и мониторинга, проводимых в различных научных центрах. Чаще всего этиологический агент присутствует в организме заболевшего задолго до развития пневмонии и попадает в нижние дыхательные пути аспирационным либо ингаляционным путем. Исключение составляют пневмонии, возникающие во время вспышек гриппа, и легионеллезные пневмонии. Две известные вспышки болезни легионеров (в США и России) были свя-

заны с системами кондиционирования воздуха и горячего водоснабжения. Развитию пневмонии способствуют факторы, снижающие естественную резистентность организма хозяина, – хронические заболевания, курение. Происходит адгезия бактерий к клеткам бронхиального дерева, а затем колонизация патогена в эпителии. Многие бактерии создают биопленки, что повышает их устойчивость к окружающей среде и к антибактериальным средствам. Выработка эндотоксинов и экзотоксинов приводит к повреждению легочной ткани, развитию симптомов интоксикации, характерного для пневмонии симптомокомплекса. Патологический процесс в легких проходит следующие фазы: гиперемия и прилив, красное и серое “опеченение” и, при благоприятном исходе, разрешение.

Ключевой фигурой, определяющей судьбу больного пневмонией, является врач “переднего края” практического здравоохранения – терапевт поликлиники, врач общей практики или врач скорой и неотложной помощи. Своевременно поставленный диагноз снижает вероятность смерти и осложнений, уменьшает частоту госпитализаций и в целом затраты на каждый случай пневмонии. Лечение пневмонии может проводиться амбулаторно, в дневном стационаре, в терапевтическом и пульмонологическом отделениях и в отделениях неотложной терапии.

**Показания для госпитализации** больного пневмонией четко определены в международных и национальных рекомендациях, в России эти критерии представлены в согласительных рекомендациях 2010 г. (рис. 1).

На амбулаторном этапе в пользу госпитализации больного свидетельствуют такие признаки, как возраст старше 60 лет, наличие сопутствующих заболеваний, неэффективность начатой терапии в течение первых 1–3 сут и даже желание пациента и членов его семьи.

## Антибактериальная терапия ВП

Следует отметить, что современные классификации пневмонии ориентированы на эмпирический выбор стартовой терапии, основанный на вероятном возбудителе заболевания. Внутрибольничная и внебольничная пневмонии, безусловно, могут иметь некоторых общих возбудителей, но чаще всего это различные возбудители, и стартовая эмпирическая терапия, соответственно, должна быть разной. При ВП нетяжелого течения у пациентов в возрасте моложе 60 лет без сопутствующей патологии наиболее

**Александр Андреевич Визель** – профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета Минздравсоцразвития России.

**Клинические данные**

- **Тахипноэ** (ЧД  $\geq 30$  в 1 мин)
- **Артериальная гипотония** (ДАД  $\leq 60$  мм рт. ст., САД  $< 90$  мм рт. ст.)
- **Тахикардия** (ЧСС  $\geq 125$  в 1 мин)
- **Температура тела**  $< 35^\circ\text{C}$  или  $\geq 40^\circ\text{C}$
- **Нарушение сознания**

**Лабораторные данные**

- **Лейкоциты крови**  
 $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$  или  $> 25,0 \times 10^9/\text{л}$
- **Гипоксемия**  
( $\text{SpO}_2 < 92\%$ ,  $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт. ст.,  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт. ст.)
- **Гиперазотемия**  
(креатинин  $> 176,7$  ммоль/л, мочевины  $> 7,0$  ммоль/л)

**Невозможность адекватного ухода в домашних условиях**

**Другие данные**

- Поражение более 1 доли легкого
- Полости распада
- Плевральный выпот
- Увеличение инфильтрации  $> 50\%$  за 2 сут
- **Hb  $< 90$  г/л или Ht  $< 30\%$**
- **Внелегочные очаги инфекции**
- **Сепсис или полиорганная недостаточность**

**Рис. 1.** Показания для госпитализации больных ВП в России [1]. ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧД – частота дыхания, ЧСС – частота сердечных сокращений, Hb – гемоглобин, Ht – гематокрит,  $\text{PaO}_2$  – парциальное давление кислорода,  $\text{PaCO}_2$  – парциальное давление углекислого газа,  $\text{SpO}_2$  – степень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, измеренная методом пульсоксиметрии.

вероятными возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia*. Если пациент старше 60 лет и/или у него есть сопутствующие заболевания, то в качестве значимых патогенов рассматриваются также *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus* и *Enterobacteriaceae*. Такой подход обосновывается тем, что

Выбор антибактериальных препаратов в соответствии с рекомендациями РРО и МАКМАХ 2010 г.

Клиническая характеристика ВП	Рекомендуемые группы антибактериальных средств
Лечение в амбулаторных условиях	
Больные без сопутствующих заболеваний, не принимавшие последние 3 мес антимикробные препараты	Амоксициллин или макролид <sup>1</sup> (внутрь)
Больные с сопутствующими заболеваниями или принимавшие последние 3 мес антимикробные препараты	Аминопенициллин/ингибитор $\beta$ -лактамаз $\pm$ макролид или новый фторхинолон <sup>2</sup> (внутрь)
Лечение в условиях стационара	
Отделение общего профиля	$\beta$ -лактамы + макролид <sup>3</sup> (внутривенно) или новый фторхинолон <sup>4</sup> (внутривенно)
Отделение интенсивной терапии	$\beta$ -лактамы + макролид (внутривенно) или новый фторхинолон <sup>4</sup> + цефалоспорины III поколения <sup>5</sup>
Примечание: 1 – азитромицин, кларитромицин и др., 2 – левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин, 3 – предпочтительна ступенчатая терапия; при стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение антибиотиков внутрь, 4 – левофлоксацин, моксифлоксацин, 5 – цефтриаксон, цефотаксим.	

у лиц старшей возрастной группы и с сопутствующей патологией практическую значимость приобретает преодоление резистентности, связанной с  $\beta$ -лактамазами. Аналогичный профиль патогенов имеют и больные ВП, госпитализированные в терапевтические и пульмонологические отделения, тогда как в отделении интенсивной терапии значимыми возбудителями считаются *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *S. aureus* и *Enterobacteriaceae*.

Согласительные рекомендации **Российского респираторного общества (РРО)** и **Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)** достаточно четко определяют стратегию эмпирического назначения антибактериальных средств (таблица) [1].

На фоне проводимой терапии уже на 3-и сутки должна отмечаться положительная клиническая динамика, если ее нет, то состояние больного требует обсуждения. Так, по данным А.М. Fein, субъективное улучшение должно наступать на 3–5-й день лечения, нормализация температуры – на 2–4-й день, уменьшение и исчезновение кашля – на 4–9-й день (у курильщиков, а также у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) кашель сохраняется дольше), исчезновение крепитации – в течение 1 нед [2]. Лейкоцитоз при рационально назначенной терапии начинает уменьшаться на 3–4-й день, тогда как СОЭ может сохраняться выше нормы до 2 нед (у пожилых людей – до 1 мес). Регрессия инфильтрации на рентгенограмме обычно происходит в течение 1 мес, но в последние годы отмечалась значительно более медленная регрессия постгриппозных пневмоний, что требует серьезного анализа и пересмотра патогенетической терапии.

## Место N-ацетилцистеина в терапии ВП

Кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают выведение инфицированного секрета из дыхательных путей и их стерилизацию. Нарушение естественного очищения дыхательных путей предрасполагает как к развитию пневмонии, так и к замедленному ее разрешению.

Среди существующих в клинической практике муколитиков **N-ацетилцистеин** (НАС) является наиболее изученным препаратом для лечения пневмонии, которому посвящено наибольшее количество исследований в этой области применения. В Национальной медицинской библиотеке США по НАС при пневмонии представлено 76 публикаций, тогда как по амброксолу – только 18 (данные на сентябрь 2011 г.). В настоящее время на официальном сайте клинических исследований <http://clinicaltrials.gov> представлено 181 исследование по изучению НАС.

N-ацетилцистеин входит в действующие стандарты медицинской помощи больным пневмонией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*; пневмонией, вызванной *Haemophilus influenzae* (палочкой Афанасьева–Пфейффера); бактериальной пневмонией, не классифицированной в других рубриках; пневмонией, вызванной другими инфекционными возбудителями, не классифицированной в других рубриках; пневмонией без уточнения возбудителя; абсцессом легкого с пневмонией (при оказании специализированной помощи), утвержденные приказом № 411 Минздравсоцразвития РФ от 8 июня 2007 г.

Влияние НАС на патогенетические звенья пневмонии многогранно. Он оказывает прямое муколитическое

действие за счет свободной SH-группы, которая разрушает дисульфидные связи между молекулами гликопротеидов бронхиальной слизи, воздействуя на ее структуру. При этом НАС активен в отношении всех типов бактериальной слизи. Препарат стимулирует секрецию менее вязких сиаломуцинов, активизирует движения ресничек и снижает вязкость мокроты, чем способствует ее эвакуации из бронхов.

# Флуимуцил®

N-ацетилцистеин

## муколитическое средство

Здесь всё  
заложено?

Чувствуете  
давление  
в ушах?

Кашель становится  
сильнее?

Причина – скопление мокроты

# Флуимуцил®

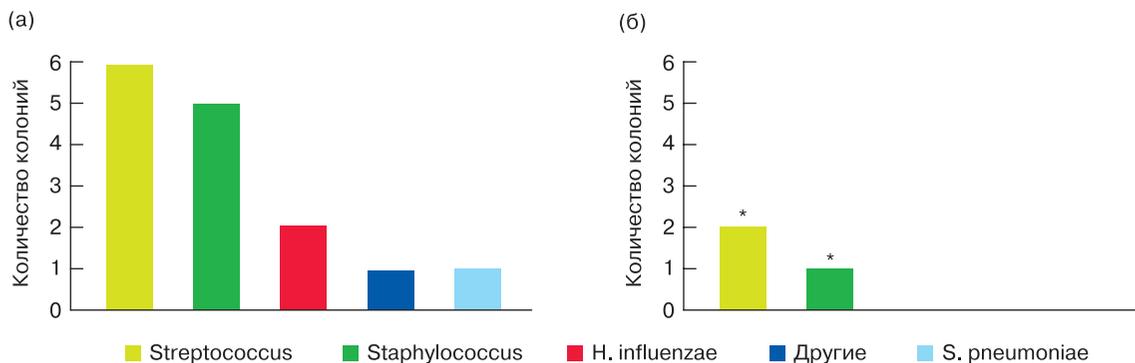
Не оставит от мокроты и следа



**Zambon**

©ООО «Замбон Фарма», Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 17. Тел.: +7 (495) 933-38-30, 933-38-32. Факс: +7 (495) 933-38-31 e-mail: [zambon@zambon.ru](mailto:zambon@zambon.ru) www.zambon.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.



**Рис. 2.** Спектр патогенов и количество колоний, высеянных из мокроты пациентов, не получавших (а) и получавших (б) Флуимуцил (по [6]). \* –  $p < 0,05$ .

Это антиоксидант, предшественник внутреннего источника антиоксидантов – глутатиона, связывающий и нейтрализующий в очаге воспаления свободные радикалы. Известно, что слабость антиоксидантной системы организма является одной из причин прогрессирования воспалительного процесса в бронхах и легких и изменения иммунной системы. Это служит обоснованием применения антиоксидантов в качестве средств метаболической терапии. Антиоксидантная активность **Флуимуцила** пропорциональна его дозе. В многоцентровом исследовании было доказано, что чем выше доза препарата, тем более выраженными являются антиоксидантный и муколитический эффекты. N-ацетилцистеин посредством регуляции окислительно-восстановительных процессов способен влиять на ряд сигнальных путей, регулирующих апоптоз, ангиогенез, рост клеток, ядерную транскрипцию и продукцию цитокинов. Исследователи из Мадрида предположили, что эти эффекты связаны с модуляцией NF- $\kappa$ B, что указывает на улучшение иммунной функции благодаря прямому антиоксидантному действию на иммунные клетки [3]. По мнению немецких пульмонологов, противовоспалительное действие NAC хорошо документировано как *in vitro*, так и *in vivo* [4]. Испанские исследователи оценили противовоспалительное влияние NAC на экспрессию и секрецию воспалительных цитокинов и **интерлейкина-10** (ИЛ-10) в макрофагах, активированных липополисахаридами. N-ацетилцистеин подавлял активность воспалительных цитокинов фактора некроза опухолей  $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в этих макрофагах. Экспрессия мРНК ИЛ-10 и протеинов в значительной степени подавлялась в обработанных NAC клетках, которые в дальнейшем могли модифицировать профиль воспалительных цитокинов [5]. Таким образом, результаты изучения механизмов воспаления в легочной ткани и оценка влияния на него NAC показывают перспективность применения этого препарата в качестве модулятора функции иммунитета при воспалительном процессе в легких.

Повышение эффективности антибиотикотерапии при пневмонии связывают со способностью NAC уменьшать бактериальную адгезию и колонизацию в дыхательных путях. Препарат способен подавлять бактериальное воспа-

ление при ВП и нормализовать иммунный ответ. Он стимулирует секрецию ИЛ-10 и ИЛ-12 в альвеолярных макрофагах [9].

Ранее было показано, что лечение NAC способствует уменьшению частоты инфекционных обострений у больных хроническим бронхитом. Пульмонологи из Швеции высеивали из мокроты больных ХОБЛ и здоровых лиц *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. При применении NAC частота высева этих патогенов снижалась (3 из 16 против 15 из 21 образца у нелеченых больных). На рис. 2 продемонстрировано влияние Флуимуцила на количество колоний патогенов, высеиваемых у больных, получавших и не получавших этот препарат [6]. Доказано, что *Streptococcus pneumoniae* способен образовывать биопленки, которые поддерживают персистенцию инфекции и затрудняют ее эрадикацию *in vivo*. Испанские исследователи показали, что NAC усиливал влияние амоксициллина, эритромицина и левофлоксацина на пневмококки, находящиеся в составе биопленок [7].

Анализ англоязычной литературы по данным на март 2011 г. показал, что биопленки, возникающие в дыхательных путях, создают проблемы в плане чувствительности ассоциированных с ними микроорганизмов к антибиотикам в отличие от свободных, планктонных бактерий. Было сделано заключение, что NAC является одним из эффективных средств разрушения биопленок [8].

Сотрудники Университета Нагасаки (Япония) доказали, что NAC на 33–57% снижал способность *Moraxella catarrhalis* прикрепляться к клеткам, эффект был дозозависимым и достоверно отличался от данных контрольной группы. Электронная микроскопия позволила обнаружить на поверхности эпителиальных клеток глотки тонкую пленку, которая исчезала при лечении. Вероятно, эта пленка содержала в себе часть рецепторов *M. catarrhalis*, ответственных за фиксацию этих бактерий к эпителиальным клеткам глотки [10]. N-ацетилцистеин вызывает разрушение биопленок и способен ограничивать бактериальную адгезию не только в дыхательных путях, но и в других анатомических областях тела человека [11]. Всё это позволяет дать рациональное объяснение тому факту, что ранний прием

Флуимуцила одновременно с антибактериальными препаратами помогает избежать госпитализации и сокращает сроки течения ВП.

N-ацетилцистеин особенно эффективен при лечении пневмонии у больных ХОБЛ, поскольку положительно воздействует на течение обоих заболеваний. У больных ХОБЛ Флуимуцил улучшает параметры форсированного выдоха, снижает количество свободных радикалов, разжижает и выводит слизь.

Флуимуцил с уверенностью можно отнести к лекарственным средствам с высокой степенью безопасности. Применение этого препарата при отравлении парацетамолом в высокой дозировке (300 мг/кг) не сопровождалось тяжелыми нежелательными реакциями [12]. В листовке-вкладыше к препарату Флуимуцил-600 отмечено, что при его приеме в дозе 500 мг/кг/сут не возникает признаков и симптомов передозировки. Отечественные исследователи установили эффективность и безопасность НАС при остром респираторном дистресс-синдроме [13].

### Заключение

Важное значение имеет сочетание этиотропной и патогенетической терапии с первых дней лечения ВП. Для успешного лечения необходимо воздействие на все звенья патогенеза пневмонии.

Совместный прием антибиотиков и Флуимуцила с первых дней лечения ВП усиливает эффективность антибиотикотерапии и ускоряет процесс выздоровления. Флуимуцил в лечении ВП является не только муколитиком, но и антиоксидантом. Флуимуцил проявляет высокую антиоксидантную активность в дозе 1200 мг/сут (2 таблетки).

### Список литературы

1. Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. М., 2010.
2. Fein A.M. // Clin. Infect. Dis. 1999. V. 28. № 4. P. 726.
3. Victor V.M., De la Fuente M. // Free Radic. Res. 2002. V. 36. № 1. P. 33.
4. Gillissen A. // Pneumologie. 2011. V. 65. № 9. P. 549.
5. Palacio J.R. et al. // Inflamm. Res. 2011. V. 60. № 7. P. 695.
6. Riise G.C. et al. // Eur. Respir. J. 1994. V. 7. № 1. P. 94.
7. del Prado G. et al. // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2010. V. 67. № 4. P. 311.
8. Smith A. et al. // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2011. V. 144. № 3. P. 338.
9. Aihara M. et al. // Respiration. 2000. V. 67. № 6. P. 662.
10. Zheng C.H. et al. // Microbiol. Immunol. 1999. V. 43. № 2. P. 107.
11. Pintucci J.P. et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2010. V. 14. № 8. P. 683.
12. Prescott L.F. et al. // Lancet. 1977. V. 2. № 8035. P. 432.
13. Авдеев С.Н. и др. // Вестн. анестезиол. и реаниматол. 2010. Т. 7. № 3. С. 3.



## Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 390 руб., на один номер – 195 руб.

**Подписной индекс 81166**



## Журнал “АСТМА и АЛЛЕРГИЯ” – это журнал для тех, кто болеет, и не только для них.

Всё о дыхании и аллергии

Журнал популярных образовательных программ в пульмонологии и аллергологии. В первую очередь, журнал ориентирован на помощь практическим врачам и среднему медперсоналу в обучении людей, болеющих бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, а также хронической обструктивной болезнью легких, другими респираторными патологиями. К сожалению, доктор далеко не всегда может доходчиво растолковать своему пациенту все детали и тонкости механизмов происхождения и лечения астмы и аллергии. Вместе с тем успех лечения любого заболевания напрямую зависит от взаимопонимания между доктором и пациентом.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода – 50 руб., на один номер – 25 руб.

**Подписной индекс 45967 в каталоге “Роспечати” в разделе “Журналы России”.**