

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

А. Г. Чучалин¹, А. И. Синопальников², Р. С. Козлов³, С. Н. Авдеев⁴, И. Е. Тюрин⁵,
В. А. Руднов⁶, С. А. Рачина⁷, О. В. Фесенко⁸

Российское респираторное общество

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Россия

Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults

A.G. Chuchalin¹, A.I. Sinopalnikov², R.S. Kozlov³, S.N. Avdeev⁴, I.E. Tyurin⁵,
V.A. Rudnov⁶, S.A. Ratchina⁷, O.V. Fesenko⁸

Russian Respiratory Society

Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Russia

Тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) — особая форма заболевания, характеризующаяся высокой летальностью и затратами на медицинскую помощь. Учитывая высокую частоту диагностических ошибок при ТВП в России и распространенную практику нерационального применения лекарственных средств (ЛС), разработан перечень рекомендаций для практических врачей, следование которым должно способствовать улучшению исходов лечения ТВП у лиц в возрасте 18 лет и старше. Настоящий документ может являться основой для создания региональных клинических рекоменда-

ций/протоколов ведения и стандартов медицинской помощи взрослым пациентам с ТВП в различных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) РФ.

Диагностика

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

¹ Директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Председатель Правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

² Заведующий кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, вице-президент МАКМАХ, профессор, доктор медицинских наук

³ Директор Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, президент МАКМАХ, профессор, доктор медицинских наук

⁴ Заместитель директора по научной работе, заведующий клиническим отделом ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, доктор медицинских наук

⁵ Заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской физики ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

⁶ Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель службы анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», вице-президент МАКМАХ, профессор, доктор медицинских наук

⁷ Руководитель отдела фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии МАКМАХ, доктор медицинских наук

⁸ Профессор кафедры пульмонологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, доктор медицинских наук

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

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

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

Для определения показаний к госпитализации в ОРИТ рекомендуется использовать критерии IDSA/ATS: она показана при наличии одного «большого» критерия — выраженная *дыхательная недостаточность* (ДН), требующая ИВЛ, или септический шок с необходимостью введения вазопрессоров; либо при трех «малых» критериях: ЧДД ≥ 30 /мин, $PaO_2/FiO_2 \leq 250$, мультилобарная инфильтрация, нарушение сознания, уремия (остаточный азот мочевины ≥ 20 мг/дл), лейкопения (лейкоциты $< 4 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^{12}$ /л), гипотермия (< 36 °C), гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии [B].

При проведении этиологической диагностики ТВП целесообразно использовать следующие методы:

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

По показаниям пациентам с ТВП проводятся дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, в том числе: исследование свертывающей способности крови и определение биомаркеров воспаления, *компьютерная томография* (КТ), фибробронхоскопия, ультразвуковые исследования, плевральная пункция с цитологическим, биохимическим и микробиологическим исследованием плевральной жидкости [D].

Лечение

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

С целью профилактики системных тромбоэмболий при ТВП показано назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина [A]; для профилактики стрессовых язв используются антисекреторные препараты [B]; рекомендуются ранняя мобилизация [B] и ранний перевод пациентов на энтеральное питание [C].

Антибактериальная терапия

Системную *антибактериальную терапию* (АБТ) ТВП целесообразно начинать в возможно более короткие сроки с момента постановки диагноза; задержка с введением первой дозы АМП на 4 часа и более (при развитии септического шока — на 1 час и более) ухудшает прогноз [C].

Стартовая АБТ ТВП предполагает внутривенное введение АМП [C]. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической АМТ ТВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа.

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

При наличии факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* препаратами выбора являются бета-

лактамы АМП с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе [С]; возможно назначение бета-лактама с антисинегнойной активностью в комбинации с аминогликозидами II–III поколения и макролидами, либо с респираторными фторхинолонами [С].

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

У пациентов с клиническими и/или эпидемиологическими данными, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, в дополнение к антибиотикам рекомендуется назначение осельтамивира или занамивира [D].

Оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 ч с момента начала лечения. При неэффективности стартовой АБТ необходимо провести дополнительное обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ТВП и скорректировать режим АБТ с учетом результатов микробиологических исследований [D].

При положительной динамике следует рассмотреть возможность перевода пациента на пероральные АБП в рамках ступенчатой терапии. Переход с парентерального на пероральный режим АБТ осуществляется при стабилизации гемодинамических показателей, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов и признаков ТВП [B].

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

Неантибактериальная (адьювантная) терапия

Среди ЛС, относящихся к адьювантной терапии, наиболее перспективным у больных ТВП является использование системных *глюкокорти-*

костероидов (ГКС) при наличии соответствующих показаний.

Назначение системных ГКС при ТВП рекомендуется в следующих случаях: при длительности *септического шока* (СШ) <1 сут., рефрактерном СШ или при необходимости использования *норадреналина* (НА) в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин [D]. Препаратом выбора является гидрокортизон в дозе 200–300 мг/сутки. Через 2 суток необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии ТВП; длительность их назначения не должна превышать 7 дней [D]. Рутинное использование системных ГКС у пациентов с *острым респираторным дистресс-синдромом* (ОРДС) без СШ, их назначение другим категориям больных ТВП не рекомендуется.

Рутинное применение внутривенных *иммуноглобулинов* (ИГ) пациентам с ТВП, осложненной сепсисом, нецелесообразно ввиду ограниченной доказательной базы и гетерогенности исследуемой популяции больных [B].

Для успешного выбора кандидатов при проведении иммуностимуляции с помощью *гранулоцитарного колониестимулирующего фактора* (Г-КСФ) и *гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора* (ГМ-КСФ) необходимо знание фенотипа воспалительного ответа; их использование у пациентов с ТВП на основании клинических критериев сепсиса нецелесообразно [D].

Доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование статинов при ТВП, в настоящее время недостаточно [С].

Респираторная поддержка

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

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

Если на фоне оксигенотерапии не достигаются «целевые» параметры оксигенации или их достижение сопровождается нарастанием респираторного ацидоза и выраженной работой дыхания больного, следует рассмотреть вопрос о вентиляции легких. Абсолютными показаниями к ИВЛ при ТВП являются: остановка дыхания, нарушение сознания

(сопор, кома), психомоторное возбуждение, нестабильная гемодинамика, относительными — ЧДД >35/мин, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <150$ мм рт. ст., повышение $\text{PaCO}_2 >20\%$ от исходного уровня, изменение ментального статуса [D].

У лиц с ТВП без выраженной асимметрии между легкими используется тактика протективной ИВЛ (с использованием малых VT и подхода «открытого легкого»); это позволяет значительно уменьшить риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких [A].

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

Альтернативой традиционной респираторной поддержке при ТВП является *неинвазивная вентиляция легких* (НВЛ), ее проведение показано при выраженной одышке в покое, ЧДД >30/мин, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$ мм рт. ст., $\text{PaCO}_2 >50$ мм рт. ст. или pH <7,3. НВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений ИВЛ. Для проведения НВЛ при ТВП необходим строгий отбор больных, основными критериями являются сохранение сознания, кооперативность больного и стабильная гемодинамика. Применение НВЛ при ТВП наиболее обосновано у больных с *хронической обструктивной болезнью легких* (ХОБЛ), при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития острой ДН [C]. НВЛ может быть использована для отлучения больных от респиратора после длительной ИВЛ [C].

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

Профилактика

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

Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется группам лиц с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций: возраст ≥ 65 лет; лица с сопутствующими хроническими

заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, *сахарным диабетом* (СД), хроническими заболеваниями печени, хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, алкоголизмом, кохлеарными имплантами, ликвореей, функциональной или органической аспленией; пациенты с иммунодефицитом, обитатели домов престарелых и других учреждений закрытого типа, курильщики [B].

Если вакцинация полисахаридной пневмококковой вакциной проводилась в возрасте до 65 лет, то в возрасте старше 65 лет (не <5 лет с момента введения первой дозы вакцины) рекомендуется ревакцинация [C]. Иммунокомпрометированные пациенты >50 лет должны быть первоначально вакцинированы однократно конъюгированной, а затем (≥ 8 нед) полисахаридной пневмококковой вакциной.

Введение гриппозной вакцины рекомендуется при наличии высокого риска осложненного течения гриппа: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие хронические заболевания бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, СД, заболевания почек, гемоглобинопатии, лица, живущие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа, II–III триместр беременности (в период сезонного подъема заболеваемости) [B]. Вакцинация также рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа [C]. Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно [B].

Введение

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

Анализ практики лечения госпитализированных пациентов с ВП в различных регионах РФ в 2005–2006 гг. показал, что наиболее серьезные проблемы с выбором АМП и качеством этиологической диагностики наблюдаются у пациентов с тяжелым течением заболевания: соответствие стартового режима АБТ национальным рекомендациям отмечалось в 15% случаев, только 44% пациентов получали комбинированную АБТ, из

них 72% комбинаций являлись нерациональными. Бактериологическое исследование крови выполнялось у 8% пациентов, а мокрота исследовалась в 35% случаев, причем в большинстве случаев клинический материал собирался после начала АБТ, что существенно снижало информативность данного метода исследования.

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

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

Данный документ является логическим продолжением и дополнением к изданным в 2010 г. РРО и МАКМАХ практическим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых. В настоящих рекомендациях основное внимание уделено вопросам диагностики ТВП у иммунокомпетентных пациентов, оценке степени тяжести ВП и прогноза, выбору оптимальной стратегии эмпирической и этиотропной АБТ, респираторной поддержке и другим методам лечения, современным возможностям вторичной профилактики ВП.

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Поиск осуществляется в электронных базах данных, а дополнительный ручной поиск — в профильных российских журналах.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, российские профильные журналы. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- осуществляется консенсусом экспертов;
- оценка значимости — в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- анализируются обзоры опубликованных мета-анализов;
- привлекаются систематические обзоры с таблицами доказательств.

Таблицы доказательств: заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: принятые консенсусом экспертов.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Консультация и экспертная оценка. Предварительная версия была представлена для широкого обсуждения на сайте РРО и МАКМАХ.

Проект рекомендаций был рецензирова́н также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

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

Основные рекомендации. Сила рекомендаций (А–D) приводится при изложении ключевых положений текста рекомендаций (табл. 2).

Эпидемиология

Согласно данным официальной статистики (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России), в 2012 г. в РФ было зарегистрировано 657643 случая заболевания ВП, что составило 4,59‰; у лиц в возрасте ≥ 18 лет заболеваемость составила 3,74‰. Однако, эти цифры не отражают истинной заболеваемости ВП в РФ, которая, согласно расчетам, достигает 14–15‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн человек.

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

Несмотря на успехи, достигнутые в АБТ, респираторной поддержке и терапии сепсиса, леталь-

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки качества рекомендаций

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

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

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

ность среди больных с ТВП составляет от 21 до 58%. Согласно данным статистики США, среди всех причин летальности ВП занимает 8-е место, а общая доля смертей от ВП среди всех смертей в 2004 г. составляла 0,3%.

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

Выполненный в ЛПУ г. Екатеринбурга анализ причин летальных исходов лечения 523 пациентов

с ТВП показал, что существенными отягощающими факторами являлись алкоголизм и несвоевременное обращение за медицинской помощью.

Больные с ТВП нуждаются в длительном стационарном лечении и достаточно дорогостоящей терапии. Например, в США больные с ТВП в ОРИТ, по сравнению с пациентами ВП, госпитализированными в общие палаты, обычно проводят в стационаре 23 дня (против 6 дней), а расходы на их лечение составляют 21 144 доллара США (против 7500 долларов США соответственно).

Согласно результатам недавних наблюдательных исследований, в последние годы в развитых странах мира отмечено повышение числа госпитализаций по поводу ТВП, что связано с увеличением

доли пожилых людей в общей популяции. Среди пожилых также отмечен рост числа госпитализаций в ОРИТ и летальности от ВП.

Определение

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

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

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

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

PSI/шкала PORT

Содержит 20 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков ВП. Класс риска определяется путем стратификации больного в одну из пяти групп. Для этого используется сложная двуступенчатая система подсчета баллов, которая основана на анализе значимых, с точки зрения прогноза, демографических, клинико-лабораторных и рентгенологических признаков (Приложение 1).

В ходе разработки и дальнейшей валидации шкалы исследователи установили, что показатели летальности составляют: для I класса 0,1–0,4%, II класса — 0,6–0,7%, III класса — 0,9–2,8% и IV класса — 8,2–9,3%. Максимальными (27,0–31,1%) являются показатели летальности пациентов с ВП, относящиеся к V классу риска.

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

Ограничения шкалы:

- трудоемкость, требует использования ряда биохимических параметров, которые рутинно определяются не во всех ЛПУ РФ;
- не всегда точно позволяет установить показания для направления больного в ОРИТ;
- характерна гипердиагностика ТВП у пациентов пожилого возраста и гиподиагностика у молодых людей, не страдающих сопутствующей патологией;
- не учитывает социальные факторы и ряд значимых сопутствующих заболеваний, например, наличие ХОБЛ или некоторых иммунных нарушений.

Шкала CURB/CRB-65

Шкала CURB-65 — это более простой подход к оценке риска неблагоприятного исхода при ВП, который предлагает анализировать лишь 5 признаков: 1) нарушение сознания, обусловленное пневмонией; 2) повышение уровня азота мочевины >7 ммоль/л; 3) тахипноэ ≥ 30 /мин; 4) снижение систолического артериального давления <90 мм рт. ст. или диастолического ≤ 60 мм рт. ст.; 5) возраст больного ≥ 65 лет. Наличие каждого признака оценивается в 1 балл, общая сумма может варьировать от 0 до 5 баллов, причем риск летального исхода возрастает по мере увеличения общей суммы баллов (см. Приложение 1). CRB-65 отличается отсутствием в критериях оценки лабораторного параметра — азота мочевины, что упрощает использование данной шкалы у амбулаторных больных/в приемном отделении ЛПУ.

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

Ограничения шкал:

- не учитывают важные показатели, характеризующие ДН (например, уровень оксигенации);
- не позволяют оценить необходимость госпитализации в ОРИТ;
- не учитывают декомпенсацию сопутствующей патологии вследствие ВП;
- не учитывают социальные факторы и сопутствующие заболевания;

• невысокая информативность при определении прогноза у пациентов пожилого возраста.

Необходимость госпитализации в ОРИТ. Наиболее эффективным инструментом для выработки показаний к госпитализации пациента с ВП в ОРИТ являются рекомендации IDSA/ATS (Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней), а также шкала SMART-COP, максимально учитывающие проявления сепсис-индуцированной органной дисфункции и дыхательные расстройства.

Критерии IDSA/ATS основаны на использовании двух «больших» и девяти «малых» критериев ТВП (табл. 3).

Наличие одного «большого» или трех «малых» критериев являются показанием к госпитализации пациента в ОРИТ.

Шкала SMART-COP

Данная шкала разработана Австралийской рабочей группой по ВП, основана на оценке тяжести ВП путем выявления пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров с целью поддержания адекватного уровня АД. Шкала SMART-COP предусматривает балльную оценку клинических, лабораторных, физических и рентгенологических признаков с определением вероятностной потребности в указанных выше интенсивных методах лечения.

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

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

Другие шкалы, такие как SCAP, CORB или REA-ICU, используют в различных вариациях «малые» критерии ATS и/или дополнительные показатели, такие как низкий уровень pH артериальной крови и альбумина, тахикардию или гипонатриемию. Эти шкалы позволяют диагностировать ТВП с такой же точностью как критерии IDSA/ATS, однако менее изучены и требуют дополнительной валидации.

Декомпенсация (или высокий риск декомпенсации) сопутствующей патологии. Существенный вклад в высокие показатели летальности при ВП вносит обострение или прогрессирование сопутствующих заболеваний. Несмотря на то что

шкала PSI содержит указания на ряд заболеваний, в большинстве руководств сопутствующая патология не рассматривается в качестве прогностического фактора ТВП. Это приводит к большому разрыву между существующими шкалами и реальной клинической практикой.

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

Декомпенсация внелегочной хронической патологии наблюдается в 40% случаев пневмонии, требующей госпитализации, причем у половины больных признаки органной дисфункции отмечаются уже в первые сутки заболевания. Острые кардиальные нарушения чаще наблюдаются у больных, имеющих хроническую сердечно-сосудистую патологию (относительный риск 4,3), и риск их возникновения коррелирует с классом шкалы PSI (37–43% при классах IV–V). Максимальный риск сердечно-сосудистых событий наблюдается в первые 24 ч с момента госпитализации. **Таким образом, рутинный подход к больному с ВП должен включать строгую оценку сопутствующих заболеваний, а выявление обострения (декомпенсации) должно рассматриваться в качестве маркера ТВП, требующего интенсивного мониторинга.**

Отягощенный социальный статус. Несмотря на единодушное мнение большинства экспертов о необходимости учета социальных факторов при

Таблица 3. IDSA/ATS критерии ТВП

«Большие» критерии:

- выраженная ДН, требующая ИВЛ;
- септический шок (необходимость введения вазопрессоров)

«Малые» критерии¹:

- ЧДД ≥ 30 /мин.
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$;
- мультилобарная инфильтрация;
- нарушение сознания;
- уремия (азот мочевины² ≥ 20 мг/дл);
- лейкопения (лейкоциты $< 4 \times 10^9$ /л)
- тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л);
- гипотермия ($< 36^\circ\text{C}$);
- гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии.

Примечание. ¹ — могут учитываться дополнительные критерии: гипогликемия (у пациентов без сахарного диабета), гипонатриемия, необъяснимый другими причинами метаболический ацидоз/повышение уровня лактата, цирроз, аспления, передозировка/резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов; ² — азот мочевины — по уровню мочевины (в ммоль/л/2,14).

выборе места лечения больного с ВП, лишь единичные работы посвящены изучению этой сложной проблемы. Низкий социально-экономический статус увеличивает вероятность госпитализации при ВП более чем в 50 раз даже среди пациентов, формально относящихся к группе низкого риска летального исхода (<5%).

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

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

Этиология

Описано более ста микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших), которые при определенных условиях могут являться возбудителями ВП. 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*) а также *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*).**

У некоторых категорий пациентов (недавний прием системных АМП, длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы) в этиологии ТВП существенно возрастает актуальность *P. aeruginosa*.

Среди «атипичных» возбудителей при ТВП наиболее часто выявляется *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*), меньшую актуальность представляют *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) и *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*).

Значимость анаэробов, колонизирующих полость рта и верхние дыхательные пути, в этиологии ТВП до настоящего времени окончательно не определена, что в первую очередь обусловлено ограничениями традиционных культуральных методов исследова-

ния респираторных образцов. Вероятность инфицирования анаэробами может возрастать у лиц с доказанной или предполагаемой аспирацией, обусловленной эпизодами нарушения сознания при судорогах, некоторых неврологических заболеваниях (например, инсульт), дисфагии, заболеваниях, сопровождающихся нарушением моторики пищевода.

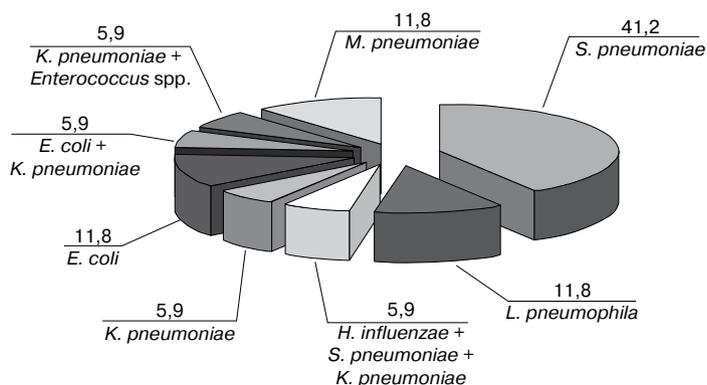
Частота встречаемости других бактериальных возбудителей — *Chlamydia psittaci* (*C. psittaci*), *Streptococcus pyogenes*, *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) и др. обычно не превышает 2–3%, а поражения легких, вызванные эндемичными микромицетами (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* и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

ТВП могут вызывать респираторные вирусы, наиболее часто вирусы гриппа, коронавирусы, риносинцитиальный вирус (РС вирус), метапневмовирус человека, бокавирус человека. В большинстве случаев инфекции, вызываемые группой респираторных вирусов, характеризуются нетяжелым течением и носят ограниченный 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 ДН.

Различают первичную вирусную пневмонию (развивается в результате непосредственного вирусного поражения легких, характеризуется быстро прогрессирующим течением с развитием выраженной ДН) и вторичную бактериальную пневмонию, которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением гриппа. Наиболее частыми возбудителями вторичной бактериальной пневмонии у пациентов с гриппом являются *S. aureus* и *S. pneumoniae*. Частота выявления респираторных вирусов у пациентов с ВП носит выраженный сезонный характер и возрастает в холодное время года.

При ВП может выявляться ко-инфекция двумя и более возбудителями, она может быть вызвана как ассоциацией различных бактериальных возбудителей, так и их сочетанием с респираторными вирусами. Частота встречаемости ВП, вызванной



Структура бактериальных возбудителей ТВП у взрослых пациентов, % (г. Смоленск).

ассоциацией возбудителей, варьирует от 3 до 40%; по данным ряда исследований, ВП, вызванная ассоциацией возбудителей, имеет тенденцию к более тяжелому течению и худшему прогнозу.

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 (табл. 4), а также

методов исследования, используемых для микробиологической диагностики.

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

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

Для некоторых микроорганизмов (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis* и других коагулазонегативных стафилококков, *Enterococcus* spp., *Neisseria* spp., *Candida* spp.) не явля-

Таблица 4. Сопутствующие заболевания/факторы риска, связанные с определенными возбудителями ВП

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

Таблица 5. 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

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

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

Резистентность возбудителей к АМП

С точки зрения выбора режимов эмпирической АМТ 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 бета-лактамам АМП (в первую очередь — пеницилинам) и рост устойчивости к макролидам. 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 во второй половине XX и начале XXI века.

Данные мониторинга чувствительности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ, выделенных у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в рамках многоцентрового исследования Церберус, представлены в табл. 6.

С 2008 г. в рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) США

пересмотрены пограничные значения *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) пенициллина G для пневмококка, которые при парентеральном введении препарата в отношении неменингиальных изолятов составляют ≤ 2 (чувствительные), 4 (умеренно резистентные) и ≥ 8 (резистентные) мг/л соответственно.

Изменение критериев чувствительности *S. pneumoniae* к пенициллину обусловлено результатами фармакодинамических и клинических исследований, демонстрирующих высокую эффективность препарата при внутривенном введении в дозе 12 млн ЕД в сутки в отношении *S. pneumoniae* с МПК ≤ 2 мг/л, а также сохранение эффективности в отношении умеренно резистентных изолятов (МПК 4 мг/л) при использовании высоких доз (18–24 млн ЕД в сутки).

Как показывает многоцентровое исследование Церберус, 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), сохраняли чувствительность к цефтаролину, который проявлял наиболее высокую активность в отношении данного возбудителя *in vitro* (см. табл. 6).

Количество резистентных *S. pneumoniae* к эритромицину составляло 8,4%; большинство макролидорезистентных *S. pneumoniae* демонстрировали устойчивость и к клиндамицину, что может свидетельствовать о преобладании в РФ MLS_B-фенотипа резистентности, обусловленного модификацией мишени и определяющего устойчивость *S. pneumoniae* ко всем макролидам, включая 16-членные, при существенном повышении значений МПК.

Высокую активность в отношении *S. pneumoniae* проявляли линезолид и 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 β -лактамаз, гидролизующих данную группу АМП.

Как показывает исследование ПеГАС III, уровень устойчивости к аминопеницилинам среди клиниче-

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

АМП	Распределение изолятов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК 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	0,015	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
Левифлоксацин	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 7. Чувствительность клинических изолятов *H. influenzae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования ПеГАС III, 2006–2009 гг., n=433)

АМП	Распределение изолятов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК 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.).

ских штаммов *H. influenzae*, выделенных в РФ у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями, остается невысоким (2,8% нечувствительных изолятов); не выявлено штаммов, устойчивых к ингибиторозащищенным аминопенициллинам (табл. 7).

Высокую активность в отношении *H. influenzae* сохраняют цефалоспорины III поколения; не выявлено изолятов, устойчивых к фторхинолонам (см. табл. 7). Наиболее высокий уровень резистентности *H. influenzae* зарегистрирован к ко-тримоксазолу (32,8% нечувствительных изолятов).

Несмотря на общие тенденции, профиль устойчивости респираторных возбудителей может отличаться в отдельных регионах, поэтому при выборе препаратов наиболее целесообразно руководствоваться локальными данными по

резистентности микроорганизмов к АМП. Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные факторы риска выявления антибиотикорезистентных возбудителей.

Факторами риска выявления ПРП являются возраст старше 65 лет, недавняя (≤ 3 мес.) терапия бета-лактамами АМП, серьезные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммунодефицит или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения. 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 последние 3 месяца, при недавнем использова-

нии пенициллинов или ко-тримоксазола, ВИЧ-инфекции, тесном контакте с лицами, колонизированными резистентными изолятами.

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

Потенциальной проблемой, способной оказать влияние на стратегию эмпирической АБТ ТВП, является распространение во внебольничных условиях *метициллинорезистентных S. aureus* (MRSA). Для некоторых стран актуальность представляют так называемые внебольничные MRSA (CA-MRSA), которые характеризуются высокой вирулентностью, обусловленной, в частности, продукцией лейкоцидина Пантона-Валентина. Инфицирование CA-MRSA нередко регистрируется у молодых ранее здоровых лиц, характеризуется развитием тяжелой некротизирующей пневмонии, серьезных осложнений (пневмоторакс, абсцессы, эмпиема плевры, лейкопения и др.) и высокой летальностью. CA-MRSA устойчивы к бета-лактамам АМП, но, как правило, сохраняют чувствительность к другим классам АМП — линкозамидам, фторхинолонам, ко-тримоксазолу.

Актуальность проблемы CA-MRSA для РФ не ясна. Исследования молекулярной эпидемиологии *S. aureus* свидетельствуют о том, что для РФ характерно распространение во внебольничных условиях не CA-MRSA, а типичных нозокомиальных штаммов MRSA.

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

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

Особенности патогенеза

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

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

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

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

У пациентов с легионеллезной пневмонией выявлено снижение активности маннозо-связывающего лектина, важного фактора врожденного иммунитета. Некоторые полиморфизмы гена FCGR2A определяют предрасположенность к инвазивным пневмококковым инфекциям, включая развитие ТВП с бактериемией, и гена IFITM3, играющего важную роль в ограничении репликации вирусов, ответственных за тяжелое течение гриппа при инфицировании H1N1pdm2009.

Диагностика

Клиническая диагностика

При подозрении на ТВП необходимо составить индивидуальный план обследования больного. Это обусловлено тем, что классические признаки пневмонии (острая лихорадка в начале заболева-

ния, кашель с мокротой, характерные изменения при перкуссии и аускультации, лейкоцитоз и др.) у некоторых пациентов могут отсутствовать.

Учитывая быстрое прогрессирование заболевания и неблагоприятный прогноз, необходимо в кратчайшие сроки с момента подозрения на наличие ТВП предпринять усилия, направленные на подтверждение/исключение диагноза.

Диагностика ТВП включает:

- сбор эпидемиологического анамнеза;
- идентификацию пневмонии;
- выявление сепсиса и ПОН;
- выявление острой ДН;
- оценку сопутствующей патологии (включая обострения или декомпенсацию сопутствующих заболеваний).

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

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

Большинство исследований указывает на то, что отсутствие «находок» при аускультации (локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус мелкопузырчатых хрипов или крепитации) существенно снижает вероятность пневмонии как основного диагноза. В то же время результаты исследований, включавшие анализ большой базы данных пациентов с ТВП, приводят к заключению об отсутствии симптомов и их комбинаций, а также анамнестических сведений, которые позволяют как безошибочно установить диагноз ВП, так и, наоборот, исключить его.

Однако указанные ограничения не исключают ценности тщательно собранного анамнеза, жалоб и полноценного осмотра больного. Помимо помощи в установлении диагноза это может быть полезным с точки зрения уточнения этиологии ТВП.

Выявление сепсиса и полиорганной недостаточности. Сепсис — патологический процесс, осложняющий течение пневмонии, основным содержанием которого является неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов с последу-

ющим развитием воспаления и органсистемных повреждений на удалении от первичного очага.

Определение *синдрома системного воспалительного ответа* (ССВО) и классификация сепсиса, предложенная в 1992 г. международной согласительной конференцией ACCP/SCCM, представлены в табл. 8.

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

Бактериемия является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Диссеминация микроорганизмов может отсутствовать или быть кратковременной. Однако этот кратковременный контакт способен запустить выброс провоспалительных цитокинов на удалении от очага инфекции.

Для оценки сепсис-ассоциированной органной недостаточности целесообразно использовать шкалу SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) (Приложение 1). Шкала SOFA позволяет определять в количественном выражении тяжесть органсистемной дисфункции; нулевое значение по шкале SOFA указывает на ее отсутствие.

Выявление острой ДН.

ДН — состояние человека, при котором в условиях покоя при вдыхании воздуха парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) становится меньше 60 мм рт. ст. или парциальное напряжение углекислого газа ($PaCO_2$) превышает 45 мм рт. ст. При ТВП развивается гипоксемическая (паренхиматозная) ДН.

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

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

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

Клинические признаки прогрессирующей ДН:

- нарушение дыхания (одышка, постепенное уменьшение объема дыхания);

Таблица 8. Критерии диагностики сепсиса и классификация ACCP/SCCM

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

- нарастающая неврологическая симптоматика (безразличие, агрессивность, возбуждение, заторможенность, кома);

- сердечно-сосудистые нарушения (тахикардия, стойкое повышение АД при гиперкапнии, декомпенсация сердечной деятельности).

Рентгенологическая диагностика

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

Лучевое исследование больных ТВП должно начинаться с обзорной рентгенографии органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях. При неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции. В практической работе полноформатная пленочная рентгенография часто заменяется крупнокадровой флюорографией или цифровой флюорографией, которая в этих случаях выполняется в аналогичных проекциях. У большинства пациентов флюорография позволяет подтвердить или исключить наличие воспалительного процесса в легочной ткани, особенно при распространении его на один или

несколько бронхолегочных сегментов. При сомнительных результатах флюорографии целесообразно выполнение полноформатной рентгенографии.

Рентгеноскопия в настоящее время не является обязательной и тем более первичной методикой рентгенологического исследования больных ТВП. Применение рентгеноскопии ограничено клиническими ситуациями, в которых необходимо дифференцировать изменения в легочной ткани и скопления жидкости в плевральной полости. Изменение положения тела при рентгеноскопии позволяет выявить смещение свободного плеврального выпота и наметить место для выполнения плевральной пункции. Однако в настоящее время эта задача все чаще решается с помощью трансторакального *ультразвукового исследования (УЗИ)* плевры и плевральной полости.

У 2–5% больных ВП рентгенологическая картина не типична или клинические проявления, сходные с пневмонией, обусловлены другим патологическим процессом. В этих случаях рентгенографическое исследование может быть дополнено рядом специальных методик, среди которых наибольшее клиническое значение имеет КТ.

Показания к КТ легких при предполагаемой ТВП:

- у пациента с очевидной клинической симптоматикой пневмонии изменения в легких на рентгеновских снимках отсутствуют;
- нетипичные для ВП изменения на рентгенограммах, и любые сомнения в правильности такой

трактовки являются веским аргументом в пользу проведения КТ;

– рецидивирующая пневмония или затяжная пневмония, при которой длительность существования инфильтративных изменений в легочной ткани превышает один месяц. В обоих случаях причиной повторного возникновения или длительного сохранения изменений в легочной ткани может являться стеноз крупного бронха, обусловленный, в том числе, и злокачественным новообразованием.

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

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

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

Интерстициальный тип инфильтрации («матовое стекло») наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств. При рентгенологическом исследовании характеризуется низкой (малой) интенсивностью тени уплотненного участка. Более достоверно симптом «матового стекла» определяется при высоко-разрешающей КТ легких, улучшающей видимость стенок бронхов и элементов сосудистого рисунка в зоне инфильтрации. Такие пневмонические инфильтраты обычно определяются как интерстициальные. Они не имеют отчетливой физикальной симптоматики и могут быть не видны при

обычном рентгенологическом исследовании. Для их выявления применяется КТ. Чаще интерстициальные пневмонические инфильтраты возникают при небактериальных пневмониях.

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

Обратное развитие воспалительного процесса связано со снижением интенсивности тени инфильтрации вплоть до полного ее исчезновения. Длительность обратного развития пневмонии может различаться в широких пределах, но обычно составляет 3–4 недели. Контрольное рентгенологическое и КТ-исследование в эти сроки позволяет выявить нормальную картину или остаточные изменения в легких в виде локальных участков уплотнения легочной ткани или деформации легочного рисунка при отсутствии клинических симптомов заболевания. Длительность сохранения остаточных изменений не влияет на продолжительность АБТ.

Больным с медленно разрешающейся (затяжной) пневмонией, при сохранении инфильтративных изменений более одного месяца, показано полноценное бронхологическое обследование, включающее КТ и фибробронхоскопию.

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

Этиологическая диагностика ТВП

Несмотря на то что большинству пациентов с ТВП АБТ назначается эмпирически, очень важно предпринять все усилия, направленные на выявление и идентификацию возбудителей и, при возможности, определение их чувствительности к АМП. Этиотропная терапия имеет ряд преимуществ как для пациента (улучшение исхода лечения, уменьшение риска НЛР), так и для ЛПУ в целом (снижение селекции антибиотикорезистентности, сокращение затрат).

Всем пациентам с ТВП рекомендуется культуральное исследование крови, бактериоскопия

и бактериологическое исследование респираторного образца (мокрота, трахеальный аспират, образцы, получаемые при бронхоскопии) и экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии.

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

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

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

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

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

Первый этап исследования мокроты предполагает бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму, для оценки ее качества и пригодности для дальнейших исследований. Диагностический критерий качественной мокроты — наличие более 25 сегментоядерных лейкоцитов и не более 10 эпителиальных клеток в поле зрения при просмотре, как минимум, 20 полей зрения (под увеличением $\times 100$). При

несоответствии критериям качественной мокроты дальнейшее культуральное исследование образца нецелесообразно, так как в этом случае изучаемый материал может быть значительно контаминирован содержимым ротовой полости.

Выявление в мазке большого количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией (ланцетовидных грамположительных диплококков — *S. pneumoniae*, слабо окрашенных грамотрицательных коккобацилл — *H. influenzae* и проч.) может служить ориентиром для выбора эмпирической АБТ.

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

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

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

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

Фибробронхоскопия с целью получения инвазивных респираторных образцов, в том числе *бронхоальвеолярный лаваж* (БАЛ) и биоптаты, полученные путем «защищенной» браш-биопсии, не является рутинным методом этиологической диагностики при ТВП, ее проведение определяется клиническими показаниями. Культуральное исследование инвазивных респираторных образцов

целесообразно у пациентов с подозрением на туберкулез, при наличии факторов риска инфицирования редкими и/или трудно выявляемыми другими методами возбудителями (например *Pneumocystis jirovecii*, грибы), невозможности получения качественных неинвазивных респираторных образцов, неэффективности эмпирической АБТ.

Культуральное исследование респираторных образцов с целью выявления *Legionella* spp., несмотря на 100% специфичность метода, в рутинной практике не рекомендуется, так как является дорогостоящим и трудоемким методом, чувствительность его существенно варьирует в зависимости от исследуемого материала (низкая при исследовании мокроты) и квалификации персонала.

Некультуральные методы исследования.

Среди некультуральных методов этиологической диагностики ТВП наибольшее значение имеет использование экспресс-тестов для выявления пневмококковой и легионеллезной антигенурии. Их ключевыми преимуществами являются быстрота получения результата, доступность клинического материала для исследования, возможность выполнения после начала АБТ без существенного снижения информативности (в отличие от культурального исследования).

Для экспресс-диагностики ВП, вызванной *S. pneumoniae*, наибольшее распространение в РФ получил иммунохроматографический тест, предусматривающий выявление пневмококкового клеточного полисахарида (С-полисахарида) в моче. Данный экспресс-тест демонстрирует приемлемую чувствительность (50–80%) и достаточно высокую специфичность (>90%) при ВП у взрослых по сравнению с культуральными методами. Его использование рекомендуется у всех пациентов с ТВП, особенно при невозможности получения качественного респираторного образца и при обследовании пациентов, получавших системную АБТ.

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

Использование теста на легионеллезную антигенурию рекомендуется у всех пациентов с ТВП. Отрицательный тест не исключает окончательно диагноз легионеллезной пневмонии, так как он не валидирован для выявления *L. pneumophila* других серогрупп и легионелл других видов. Однако, по данным эпидемиологических исследований, на

долю *L. pneumophila* серогруппы I приходится не менее 80% случаев внебольничного легионеллеза.

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

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

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

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

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

С точки зрения выбора АМП наибольшее клиническое значение при ТВП имеет ранняя диагностика вирусов гриппа, основным методом идентификации которых в настоящее время является ПЦР и ее модификации. Существующие тест-системы позволяют выявлять вирусы гриппа А и В,

дают возможность определения субтипа вирусов гриппа А, например пандемического варианта А/Н1N1pdm2009 и высокопатогенного вируса гриппа птиц А/Н5N1.

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

В качестве клинического материала при подозрении на грипп предпочтительнее использовать мокроту или инвазивные респираторные образцы (БАЛ, трахеальный аспират), при невозможности их получения — мазки из носоглотки и задней стенки глотки; наибольшей чувствительности удается добиться при комбинации мазков из обоих локусов. В последние годы появились экспресс-тесты для выявления антигенов гриппа А и В в респираторных образцах, основанные на ИФА или иммунохроматографическом методе. Их основным преимуществом является возможность выполнения «у постели больного» и быстрота получения результата. Однако они характеризуются вариабельной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем могут использоваться только в качестве скрининговых тестов с необходимостью дальнейшего подтверждения результатов исследования более точными методами, в частности ПЦР.

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

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ТВП — одна из ведущих проблем пульмонологии и внутренних болезней. Это подтверждается высоким уровнем объективных ошибок при распознавании пневмонии даже в случае заболевания с четко очерченной клинико-рентгенологической симптоматикой. Расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов при крупозной пневмонии в крупных городах РФ достигает 25%.

ТВП приходится дифференцировать более чем со 100 заболеваниями различной этиологии. Принимая во внимание многообразие клинических синдромов, ТВП может включаться в дифференциально-диагностический поиск даже при «остром животе» и подозрении на острое нарушение мозгового кровообращения. Однако наиболее часто дифференциальный диагноз ТВП проводится со

следующими заболеваниями: инфаркт миокарда; *тромбоэмболия легочной артерии* (ТЭЛА); спонтанный пневмоторакс; бронхиальная астма/обострение ХОБЛ (табл. 9–11).

Общие рекомендации по ведению пациентов

Лечение пациентов с ТВП должно осуществляться в условиях ОРИТ. Помимо сбора анамнеза и физического обследования, диагностический минимум должен включать лабораторные и инструментальные исследования, позволяющие установить диагноз ВП, оценить степень выраженности ДН и стратегию респираторной поддержки, выявить наличие ПОН, определить прогноз. Неотъемлемой частью диагностического алгоритма является выполнение исследований, направленных на установление этиологии ТВП.

К обязательным исследованиям при ТВП относятся:

- рентгенография органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях;
- пульсоксиметрия, при $Sp(a)O_2 < 90\%$ — исследование газов артериальной крови (PO_2 , PCO_2 , рН, бикарбонаты);
- развернутый общий анализ крови с определением количества эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы;
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин);
- электрокардиографическое исследование в стандартных отведениях;
- микробиологические исследования, в том числе:
 - бактериологическое исследование респираторного образца;
 - бактериологическое исследование крови;
 - экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии;
 - исследование респираторного образца на грипп методом ПЦР (во время эпидемии в регионе, при наличии клинических и/или эпидемиологических данных).

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

Учитывая разнообразие возможных клинических сценариев, в том числе необходимость дифференциальной диагностики ТВП с разными по

Таблица 9. Дифференциальная диагностика ТВП и инфаркта миокарда

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

этиологии и патогенезу заболеваниями, выявления и оценки степени выраженности декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний, конкретный объем лабораторного и инструментального обследования должен определяться для каждого пациента индивидуально.

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

нию с инфицированием респираторными вирусами).

Всем пациентам с ТВП показано назначение системных АМП и адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются другие фармакологические методы лечения — системные ГКС, иммуноглобулины, респираторная поддержка.

С целью профилактики системных тромбоэмболий при ТВП показано назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина, для профилактики стрессовых язв используются антисекреторные препараты; реко-

Таблица 10. Дифференциальная диагностика ТВП, астматического статуса и пневмоторакса

Признак	ТВП	Астматический статус	Пневмоторакс
Клинический фон	Может быть не отягощен	Бронхиальная астма в анамнезе; передозировка бета ₂ -агонистов; неадекватная стероидная терапия или синдром отмены; экспозиция аллергена	Локальные изменения в лёгких после специфических и неспецифических воспалительных заболеваний, буллёзная эмфизема, травма, кистозная гипоплазия и т. д. Астеническая конституция
Характер морфологических изменений	Очагово-сливное бактериальное воспаление. Может быть деструкция, плеврит.	Закупорка бронхиол слизью, спазм, отек	Дефекты плевры (разрыв)
Положение больного	Горизонтальное, чаще на больном боку	Сидячее, полусидячее	Сидячее, полусидячее
Боль в груди	Не обязательный признак	Зачастую нет (возможно чувство стеснения в груди, мышечные боли)	Всегда!
Удушье	Может отсутствовать	Есть экспираторное	Есть при напряжённом пневмотораксе
Цианоз	Крайне редко	Может быть тёплый, диффузный	Может быть
АД	Стойко снижается по мере прогрессирования заболевания (проявление септического шока)	Норма или повышено	Снижено
Данные физического обследования	При осмотре может отмечаться асимметричная экскурсия грудной клетки, усиление голосового дрожания на стороне поражения. Притупление перкуторного звука над областью инфильтрации или жидкости. Аускультативно возможно появление крепитации и влажных хрипов	Эмфизематозная грудная клетка, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, коробочный перкуторный звук над лёгкими, свистящие хрипы (в крайне тяжёлых случаях — немое лёгкое)	Ассиметрия грудной клетки (выбухание поражённой половины), ослабление голосового дрожания на стороне поражения, тимпатический перкуторный звук, ослабление дыхания
Рентгенологическая картина	Инфильтрация, участки деструкции	Острая эмфизема, низкое стояние купола диафрагмы с обеих сторон	Отсутствие лёгочного рисунка, коллабирванное лёгкое, смещение средостения в противоположную сторону, уплощение купола диафрагмы на стороне поражения

мендуется ранний перевод пациентов на энтеральное питание, расширение двигательной активности.

Антимикробная терапия

I. Антибактериальные препараты

Бета-лактамы антибиотиков. Бета-лактамам принадлежит ведущая роль в лечении ТВП, что обусловлено их мощным бактерицидным действием в отношении ряда ключевых возбудителей ВП, в первую очередь *S. pneumoniae*, низкой токсичностью, многолетним опытом эффективного и безопасного применения. Несмотря на рост МПК бензилпенициллина для *S. pneumoniae*,

при адекватном дозировании препарат сохраняет высокую эффективность в отношении подавляющего большинства клинических изолятов данного возбудителя.

Ампициллин, помимо высокой активности в отношении *S. pneumoniae*, действует на штаммы *H. influenzae*, не продуцирующие β-лактамазы. Преимуществом ингибиторозащищенных аминопенициллинов является активность в отношении β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, метициллиночувствительных *S. aureus*, энтеробактерий и неспорообразующих анаэробов, продуцирующих чувствительные к ингибиторам β-лактамазы. Оксациллин может

Таблица 11. Дифференциальная диагностика ТВП и ТЭЛА

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

назначаться при ВП, вызванной метициллиночувствительным *S. aureus*.

Среди цефалоспоринов ключевыми препаратами для эмпирической терапии ТВП являются цефотаксим и цефтриаксон, которые сохраняют активность в отношении большинства штаммов *S. pneumoniae*, характеризуются высокой активностью против *H. influenzae* и ряда энтеробактерий. Важным фармакокинетическим преимуществом цефтриаксона является длительный период полувыведения, позволяющий вводить его однократно в сутки. Одним из недостатков цефалоспоринов III поколения является низкая исходная активность в отношении *S. aureus*.

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

В 2012 г. в РФ для лечения ВП у взрослых зарегистрирован новый цефалоспорин из группы анти-MRSA цефемов — цефтаролин. Ключевыми преимуществами препарата является высокая активность в отношении *S. pneumoniae*, в том числе изолятов, резистентных к аминопенициллинам, цефтриаксону, макролидам и фторхинолонам, а также действие на MRSA. По клинической и микробиологической эффективности у госпитализированных пациентов с ВП, нуждающихся в парентеральной АБТ, препарат не уступал цефтриаксону, а у пациентов с пневмококковой ВП превосходил последний. Как

и «классические» цефалоспорины III поколения, препарат не действует на *неферментирующие, грамотрицательные бактерии* (НФГБ), в том числе *P. aeruginosa* и энтеробактерии, вырабатывающие БЛРС.

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

Для всех бета-лактамов характерно отсутствие клинически значимой активности в отношении «атипичных» бактериальных возбудителей (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*).

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

Необходимо отметить, что применение макролидов в комбинации с бета-лактамами улучшает прогноз при ТВП, включая пациентов с пневмо-

кокковой бактериемией, что может быть связано с наличием у макролидов дополнительных неантимикробных эффектов (противовоспалительная, иммуномодулирующая активность). В нескольких наблюдательных исследованиях и основанном на их результатах метаанализе у пациентов с ВП, находящихся в критическом состоянии, комбинация бета-лактаминового АМП с макролидом обеспечивала лучший прогноз в сравнении с комбинацией бета-лактама + фторхинолон.

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

Фторхинолоны. Среди препаратов данной группы наибольшее значение при ТВП имеют «респираторные» фторхинолоны — моксифлоксацин и левофлоксацин, которые активны в отношении большинства ключевых возбудителей, включая *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, энтеробактерии, *метициллинчувствительные S. aureus* (MSSA), «атипичные» бактериальные патогены. Необходимо отметить, что у препаратов есть ряд особенностей — в частности, моксифлоксацин обладает более высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* и неспорообразующих анаэробов, а левофлоксацин активнее против *P. aeruginosa*.

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

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

Фторхинолоны являются препаратами выбора при легионеллезе, наряду с макролидами могут использоваться при лечении ВП, вызванной *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*. Ципрофлоксацин применяется у пациентов с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa*.

Препараты других групп. Среди аминогликозидов у пациентов с ТВП определенное значение имеют препараты II–III поколения (амикацин, гентамицин и др.), обладающие значимой активностью против НФГБ (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). Следует отметить, что аминогликозиды не активны в отношении *S. pneumoniae*, создают низкие концентрации в бронхиальном секрете и мокроте, для них характерно развитие ряда серьезных НЛР (нефро- и ототоксическое действие, нервно-мышечная блокада). В связи с этим показание к применению данной группы ЛС у пациентов с ТВП должны быть строго ограничены: они могут назначаться как компонент эмпирической терапии у пациентов с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa*, либо для этиотропной терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. (также в комбинации с бета-лактамами или фторхинолонами).

Ванкомицин характеризуется высокой активностью в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, в первую очередь MRSA и *S. pneumoniae*, с чем связаны основные возможности применения препарата у пациентов с ТВП. Препарат может назначаться пациентам с предполагаемым или подтвержденным инфицированием MRSA, а также использоваться у пациентов с пневмонией, вызванной *пенициллинорезистентными пневмококками* (ППП). Следует отметить, что ванкомицин отличает вариабельная фармакокинетика, его применение должно сопровождаться проведением терапевтического лекарственного мониторинга; в случае инфицирования изолятами *S. aureus* с МПК $\geq 1,5$ мкг/мл возрастает риск клинической неудачи при стандартном режиме дозирования.

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

а также наличие пероральной ЛФ с высокой биодоступностью, что позволяет использовать линезолид в режиме ступенчатой терапии.

Линкозамиды (в первую очередь клиндамицин) могут использоваться при подтвержденном инфицировании MSSA, а также при предполагаемой аспирации, но в составе комбинированной терапии; альтернативой клиндамицину при аспирационной ВП может быть метронидазол.

Сравнительная активность антибактериальных препаратов в отношении ключевых бактериальных возбудителей ТВП представлена в табл. 12.

II. Противовирусные препараты

Среди противовирусных препаратов наибольшее клиническое значение при ТВП имеют ингибиторы нейраминидазы — осельтамивир и занамивир, обладающие высокой активностью в отношении вирусов гриппа А и В.

Применение ингибиторов нейраминидазы у критически больных пациентов, инфицированных вирусами гриппа, улучшает прогноз, а также сокращает продолжительность выделения вируса, причем эффективность препаратов выше при их раннем назначении (≤ 48 ч с момента появления симптомов). Среди циркулирующих в настоящее время вирусов гриппа А (H3N2, H1N1pdm2009) устойчивые к осельтамивиру штаммы встречаются редко, все они сохраняют чувствительность к занамивиру.

Осельтамивир и занамивир обладают сопоставимой эффективностью при гриппе, однако у больных в критическом состоянии, нуждающихся в ИВЛ, препаратом выбора является выпускающийся в пероральной лекарственной форме осельтамивир. Занамивир также должен с осторожностью применяться у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой ввиду потенциального риска усиления бронхообструкции.

Выбор режимов эмпирической АМТ при ТВП

При ТВП назначение антибиотиков должно быть неотложным; отсрочка с началом АБТ на 4 ч и более существенно ухудшает прогноз. В случае развития СШ это время целесообразно сократить до 1 ч.

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

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

Указанные режимы терапии в целом характеризуются сопоставимой эффективностью, выбор конкретного бета-лактама может определяться рядом дополнительных факторов: сопутствующими заболеваниями, наличием препаратов в ЛПУ, затратной эффективностью. В регионах с более высокой распространенностью ПРП, при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП 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 и 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 и комбинированной терапии (бета-лактаменный антибиотик + макролид, бета-лактаменный антибиотик + фторхинолон) у пациентов с ТВП. Однако подобные исследования немногочисленны, большая часть из них носила нерандомизированный характер, либо не включала 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 бета-лактаменные АБП с антисинегнойной активностью

Таблица 12. Активность различных антибиотиков в отношении ключевых возбудителей ТВП

Название АМП	<i>S. pneumoniae</i> (ПЧП)	<i>S. pneumoniae</i> (ППП)	<i>H. influenzae</i>	<i>Legionella</i> spp.	<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	<i>Enterobac-</i> <i>teraceae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Анаэробы ¹
Бензилпенициллин	+++	0	+	0	0	0	0	0	+
Аминопенициллины	+++	++	++	0	0	0	0	0	+
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	+++	++	+++	0	+++	0	+	0	+++
Пиперациллин/тазобактам	+++	0	+++	0	+++	0	+++	+++	+++
Оксациллин	+	0	0	0	+++	0	0	0	0
Цефотаксим, цефтриаксон	+++	++	+++	0	+	0	++	0	+
Цефтазидим	+	0	+++	0	0	0	++	+++	+
Цефоперазон/сульбактам	+	0	+++	0	0	0	+++	++	++
Цефепим	+++	++	+++	0	+++	0	++	+++	+
Цефтаролин	+++	+++	+++	0	+++	++	++	0	0
Эртапенем	+++	++	+++	0	++	0	+++	0	+++
Имипенем, меропенем	+++	++	+++	0	+++	0	+++	+++	+++
Макролиды	++	+	+	+++	++	0	0	0	0
Моксифлоксацин	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	+	++
Левифлоксацин	++	++	+++	+++	++	+	++	++	0
Ципрофлоксацин	+	+	+++	+++	+	0	+++	+++	0
Ванкомицин	++	++	0	0	++	+++	0	0	0
Линезолид	+++	+++	+	0	+++	+++	0	0	0
Аминогликозиды II–III поколения	0	0	+	0	+	0	+++	++	0
Клиндамицин	++	+	+	0	+++	+	0	0	+++

Примечание: +++ высокая активность, подтверждённая клиническими данными, может быть препаратом выбора; ++ активность, подтверждённая клиническими данными, может быть препаратом альтернативы, + низкая активность АМП; 0 – отсутствие клинически значимой активности (в некоторых случаях активность только *in vitro*);
¹ при отсутствии активности против грам(–) анаэробов препарат рассматривается как неактивный.

Таблица 13. Рекомендации по эмпирической АБТ при ТВП

Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹ и аспирации
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
Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + цiproфлоксацин или левофлоксацин в/в ² или пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения ³ в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения ³ в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в
Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией
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 АБТ могут назначаться осельтамивир ⁴ внутрь или занамивир ингаляционно
Примечание. ¹ – длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП ² – левофлоксацин назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки ³ – могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных / локальных данных по чувствительности <i>P. aeruginosa</i> ⁴ – у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру

(пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с цiproфлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе. Бета-лактамы с антисинегнойной активностью можно комбинировать с аминогликозидами II–III поколения и макролидами, либо респираторными фторхинолонами (см. табл. 13).

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

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

В дополнение к АБП у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, рекомендуется назначение ингибиторов нейраминидазы. Противовирусные препараты могут назначаться эмпирически пациентам с ВП, которые находятся в критическом состоянии в период сезонного подъема заболева-

емости гриппом в регионе (терапию целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на грипп методом ПЦР).

Рекомендации по этиотропной АМТ ТВП

Рекомендации по выбору АМП в случае выявления конкретного возбудителя ТВП представлены в табл. 14. Следует отметить, что, несмотря на эмпирический выбор АМП для стартовой терапии, у пациентов с ТВП должны быть предприняты максимальные усилия, направленные на установление возбудителя ВП с последующей де-эскалацией АМТ и назначением препаратов, наиболее активных в отношении выявленного возбудителя.

Оценка эффективности стартового режима АБТ

Первоначальная оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, ДН и ПОН. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют

симптомы заболевания или развиваются осложнения, АБТ расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо пересмотреть выбранный режим АБТ.

При неэффективности АБТ на 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 АБП в рамках ступенчатой терапии. Ступенчатая АБТ предполагает двухэтапное применение АБП, при котором терапия начинается с внутривенного введения антибиотика с последующим переходом на пероральный прием того же препарата, либо АБП с сходным спектром активности и механизмом действия. Переход осуществляется сразу после стабилизации клинического состояния пациента.

Цель ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной АБТ, что обеспечивает сокращение сроков пребывания пациента в стационаре и риска осложнений, уменьшение стоимости лечения при сохранении высокой клинической эффективности. Оптимальным вариантом ступенчатой АБТ является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же АБП. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам. Важнейшим критерием выбора АБП для второго этапа ступенчатой терапии является высокая и предсказуемая биодоступность при приеме внутрь.

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

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

При принятии решения о переходе на пероральный прием АБП целесообразно использовать следующие критерии:

- снижение температуры тела до субфебрильных цифр ($<37,5^{\circ}\text{C}$) при двух измерениях с интервалом 8 ч;

- уменьшение выраженности одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика со стороны других симптомов и признаков заболевания;
- отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ;
- согласие (настроенность) пациента на пероральное лечение.

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

Продолжительность АБТ

Оптимальная продолжительность применения АБП при ТВП до настоящего времени не определена. Метаанализ исследований, оценивавший исходы лечения у пациентов с ВП относительно коротким (<7 дней) и более длительным (>7 дней) курсом АБТ, не выявил различий между группами, однако в него не включались пациенты, госпитализированные в ОРИТ.

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., НФГБ (*P. aeruginosa* и др.). **Длительность применения противовирусных препаратов (осельтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней.**

При решении вопроса об отмене АБП 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 $<80\%$, незрелых форм $<6\%$;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме органов грудной клетки (при ее выполнении в указанные сроки).

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее модификации. В подавляющем

большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография органов грудной полости не является критерием при решении вопроса об отмене АБП, а сохраняющаяся инфильтрация — показанием к продолжению АБТ у пациентов с положительной клинической динамикой.

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

Таблица 14. Рекомендации по этиотропной АБТ ТВП при инфицировании наиболее частыми возбудителями

Возбудитель	Препараты выбора ¹	Альтернативные препараты ¹
<i>S. pneumoniae</i> пенициллиночувствительные штаммы	Ампициллин	ЦС: – цефотаксим – цефтаролин – цефтриаксон ФХ: – левофлоксацин – моксифлоксацин
<i>S. pneumoniae</i> пенициллинорезистентные штаммы	ЦС: – цефотаксим – цефтаролин – цефтриаксон ФХ: – моксифлоксацин – левофлоксацин	Ванкомицин Линезолид
<i>H. influenzae</i>	ИЗП: – амоксициллин/клавуланат – ампициллин/сульбактам ЦС: – цефетим – цефотаксим – цефтаролин – цефтриаксон ФХ: – левофлоксацин – моксифлоксацин	Карбапенемы: – имипенем – меропенем – эртапенем
<i>S. aureus</i> метициллиночувствительные штаммы	Оксациллин ИЗП: – амоксициллин/клавуланат – ампициллин/сульбактам	ФХ: – левофлоксацин – моксифлоксацин Линезолид
<i>S. aureus</i> метициллинорезистентные штаммы	Линезолид	Ванкомицин Цефтаролин ²
<i>Legionella</i> spp.	Левофлоксацин ± рифампицин Азитромицин ± рифампицин	Доксициклин ± рифампицин
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС -)	ЦС: – цефетим – цефотаксим – цефтаролин – цефтриаксон	Карбапенемы: – имипенем – меропенем – эртапенем ФХ: – левофлоксацин – моксифлоксацин – офлоксацин – цiproфлоксацин ИЗП: – амоксициллин/клавуланат – ампициллин/сульбактам
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС +)	Карбапенемы: – имипенем – меропенем – эртапенем	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам

Продолжение табл. 14 на с. 112

Окончание табл. 14

<i>P. aeruginosa</i>		Карбапенемы: – имипенем – меропенем ЦС: – цефепим – цефтазидим Пиперациллин/тазобактам Ципрофлоксацин ±АГ: – амикацин – гентамицин – тобрамицин
<i>S. burnetii</i>	Доксициклин	Моксифлоксацин Левофлоксацин

Примечание: АГ – аминогликозиды, ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины, ФХ – фторхинолоны,

ЦС – цефалоспорины.

¹ – для всех препаратов путь введения только внутривенный; ² – только при подтвержденной чувствительности возбудителя.

Неантимикробная адьювантная терапия

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

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

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

Формирование органной дисфункции на фоне персистенции СВР сопровождается дальнейшим повышением уровня провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-8 и др.). Рост содержания ключевых провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 не компенсирует «воспалительный натиск» и не в состоянии адекватно поддержать баланс в системе воспаление – противовоспаление. Нарастание медиаторного воспалительного ответа совпадает с повышением тяжести органной дисфункции и увеличением риска неблагоприятного прогноза.

Наряду с гистогормонами значимая роль в поддержании СВР и формирования синдрома ПОН принадлежит молекулам, образующимся в результате тканевого повреждения, таким как НМГВ1 (high mobility group box protein), НСП (heat shock protein) и др.

Среди ЛС, относящихся к адьювантной терапии ТВП, наибольший интерес в настоящее время

представляют системные ГКС, внутривенные ИГ, некоторые иммуностимуляторы. Среди перспективных ЛС можно рассматривать группу статинов и препараты селена.

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

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

гидрокортизона наблюдается у лиц с относительной надпочечниковой недостаточностью.

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

Между тем отсутствие однозначного позитивного влияния гидрокортизона в низких дозах на выживаемость является причиной существования разных точек зрения в отношении конкретных показаний для его назначения при СШ.

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

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

В то же время необходимо принять во внимание тот факт, что пациенты с инфекционной природой ОРДС входили в данные исследования субпопуляционно и только около половины из них приходилось на лиц с пневмонией. Осторожное отношение к назначению ГКС при ОРДС связано с неопределённостью временного окна для начала терапии, оптимального препарата (гидрокортизон, метилпреднизолон) и режима его дозирования.

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

В качестве показаний для применения ГКС при ТВП рекомендуется использовать следующие: длительность СШ <1 сут., рефрактерный СШ или необходимость использования *норадреналина* (НА) в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин. Препаратом выбора является гидрокортизон в дозе 200–300 мг/сутки; наиболее обоснованным выглядит инфузионный путь введения препарата со скоростью 10 мг/ч после нагрузочной дозы 100 мг. Через двое суток необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии ТВП; длительность их назначения не должна превышать 7 дней.

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

Заместительная терапия иммуноглобулинами. Использование ИГ при терапии сепсиса основано на следующих эффектах, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях: нейтрализация бактериальных токсинов и ряда других компонентов клеточной стенки, повышение клиренса липополисахарида, опсонизация бактерий, способствующая их фагоцитозу и ускорению процесса антиген-презентации, снижение бактериальной колонизации, ограничение митогенной способности бактерий, ослабление воспалительного ответа за счёт снижения секреции провоспалительных медиаторов и связывания циркулирующих цитокинов, восстановление реактивности клеток при феномене «иммунного паралича».

Наибольшие перспективы при лечении сепсиса связаны с использованием поликлональных ИГ, которые в ходе метаанализа РКИ продемонстрировали снижение относительного риска смерти по сравнению с плацебо. При этом более высокая эффективность выявлена для препаратов, обогащенных IgM.

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

Гетерогенность септических больных по особенностям течения системного воспаления, тяжести органосистемных нарушений и прогнозу требует поиска и выделения субпопуляций больных, в которых назначение ИГ способно оказать наиболее значимый эффект. В качестве подходов для скрининга и выделения пациентов с наиболее высокой ожидаемой пользой от назначения ИГ следует использовать шкалы тяжести общего состояния, тяжести органных расстройств, детекцию в крови эндотоксина.

Иммуностимуляция. В настоящее время благодаря внедрению современных технологий интенсивной терапии большинство пациентов с тяжёлыми инфекциями, в том числе осложнёнными СШ, переживает первую фазу системного воспаления – неконтролируемое гипертвоспаление. Однако у некоторых из них через несколько дней или недель может сформироваться состояние, которое характеризуется пониженной реактивностью в отношении любого повреждающего фактора.

Для сепсис-индуцированной иммуносупрессии характерно снижение фагоцитарной активности моноцитов, их антигенпрезентирующей способности, торможение синтеза провоспалительных цитокинов и увеличение секреции противовоспалительных медиаторов и негативных костимулирующих молекул. Среди последних особое значение имеет моноцитарно-макрофагальный протеин PD-1 (programmed death 1), который индуцирует апоптоз, повышает секрецию ИЛ-10, блокирует пролиферацию Т-лимфоцитов. Помимо дисфункции лимфоцитов, у данной категории больных наблюдается обусловленное апоптозом снижение количества как Т-, так и В-клеток.

Установленные изменения при СШ явились основанием для проведения экспериментальных и клинических исследований ЛС, способных восстанавливать активность лейкоцитов, в том числе Г-КСФ и ГМ-КСФ.

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

Эффективность Г-КСФ и ГМ-КСФ изучалась в ряде РКИ при сепсисе с различной локализацией первичного очага. Следует отметить, что метаанализ РКИ не выявил повышения выживаемости при добавлении к терапии Г-КСФ и ГМ-КСФ.

Однако в группе активной терапии, по сравнению с плацебо, отмечалось более быстрое разрешение проявлений СВР.

Эффективность Г-КСФ и ГМ-КСФ исследовалась отдельно при ТВП с развитием сепсиса и СШ. Позитивные результаты, выражающиеся в повышении выживаемости, получены только в одном исследовании, включавшем 18 пациентов с ТВП, осложнившейся формированием сепсиса и СШ. При этом пациенты контрольной группы оказались тяжелее по шкале APACHE II – 31 vs 25 баллов и имели более высокое исходное содержание в крови ИЛ-6.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что ориентация на критерии сепсиса/тяжёлого сепсиса/СШ при определении показаний к назначению Г-КСФ и ГМ-КСФ недостаточна, поскольку в исследование попадают пациенты с различными проявлениями иммунологической дисфункции, в том числе и без иммуносупрессии.

Для успешного выбора кандидатов для проведения иммуностимуляции необходимо понимание фенотипа воспалительного ответа; рутинное использование Г-КСФ и ГМ-КСФ на основании клинических критериев сепсиса нецелесообразно.

В настоящее время мы не располагаем необходимыми фундаментальными знаниями и диагностическими критериями, раскрывающими особенности ответа макроорганизма на инфекцию, и, соответственно, не можем надлежащим образом индивидуализировать иммунотерапию у постели больного.

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

Разработанный рекомбинантный *ингибитор тканевого фактора* (ИТФ) – тифакогин в экспериментальных исследованиях продемонстрировал способность регрессировать проявления лёгочного повреждения (уменьшение интерстициального отёка, снижение сосудистой проницаемости и нейтрофильной инфильтрации ткани).

Однако в многоцентровом РКИ в общей популяции больных сепсисом различий в 28-дневной летальности при использовании тифакогина и группе сравнения не получено. Положительный эффект выявлен только у лиц с международным нормализованным отношением <1,2 и у пациен-

тов, не получавших гепарин. У пациентов с ТВП летальность в группе тифакогина не отличалась от плацебо.

Тифакогин в РФ в настоящее время не зарегистрирован.

Активированный протеин С. Активированный протеин С (АПС) ограничивает феномены воспаления и гиперкоагуляции посредством торможения освобождения тканевого фактора, провоспалительных цитокинов, активации V и VIII факторов свёртывания. АПС являлся первым адъювантным ЛС, включённым в рекомендательные протоколы интенсивной терапии тяжёлого сепсиса и СШ в 2004 г., так как выполненное в 2001 г. РКИ продемонстрировало снижение абсолютного риска смерти у пациентов с сепсисом при применении АПС.

Однако последующие РКИ и выполненные на их основе три метаанализа привели к противоречивым результатам: только в двух было подтверждено положительное влияние препарата на прогноз, при этом в одном из них назначение АПС сопровождалось статистически значимым увеличением риска кровотечений. **В 2011 г. после публикации результатов РКИ у пациентов с СШ, среди которых более 40% составили пациенты с пневмонией, приостановлено проведение дальнейших исследований с АПС, так как он не подтвердил благоприятного влияния на прогноз.**

АПС в РФ не зарегистрирован.

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

Преимущества включения данной группы ЛС в комплексную терапию ВП изучались в 7 исследованиях, при этом в 5 из них показано снижение летальности в группе статинов. **Однако доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование статинов при инфекциях, включая ТВП, пока недостаточно, так как большинство исследований по дизайну являлись наблюдательными, носили ретроспективный характер,**

при оценке эффективности в них использовались различные конечные точки и длительность приема препаратов.

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

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

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

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

Показано, что снижение содержания в плазме крови селена ассоциируется с тяжестью течения сепсиса и его исходом. Изложенные обстоятельства послужили основанием для использования селена в терапии жизнеугрожающих инфекций, включая пациентов с ТВП. **Опубликованный в 2013 г. метаанализ 9 РКИ у пациентов с сепсисом выявил снижение риска летального исхода в группе парентерального введения селена по сравнению с группой пациентов без селена. Это, безусловно, дает определенные перспективы использования препарата в качестве адъювантной терапии пациентов с ТВП, осложненной сепсисом.**

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

Следует отметить, что анализ доказательств клинической эффективности большинства ЛС адъювантной терапии ТВП имеет ограничения, так как большинство крупных международных исследований проводилось среди пациентов с сепсисом/СШ, осложняющим инфекции разной локализации, а пациенты с ВП составляли наибольшую, но всё-таки лишь часть изучаемой популяции.

Респираторная поддержка

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

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

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

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

Подходы к ИВЛ при ТВП без выраженной асимметрии между легкими существенно не отличаются от тактики при ОРСВ: применяется тактика протективной вентиляции легких (с использованием малых VT и подхода «открытого легкого»), что

позволяет значительно уменьшить риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

Альтернативой традиционной респираторной поддержке является неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), т.е. вентиляционное пособие без постановки искусственных дыхательных путей (интубационной или трахеостомической трубок), с помощью масок. Показаниями к НВЛ при ТВП являются:

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

В отличие от традиционной респираторной поддержки, НВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений, в то же время обеспечивая эффективное восстановление газообмена и достижение разгрузки дыхательной мускулатуры у больных с острой ДН.

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

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

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

Особую сложность представляет проблема проведения вентиляционного пособия больным с острой ДН на фоне несимметричного (унилатерального) поражения легких. При массивном поражении одного легкого наблюдается значительное различие легочного комплаенса – более низкое в пораженном легком и более высокое в здоровом или менее пораженном легком. В такой ситуации

Таблица 15. Показания к ИВЛ при острой ДН на фоне ТВП

Абсолютные:

- остановка дыхания;
- нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение;
- нестабильная гемодинамика (АДсист <70 мм рт. ст., ЧСС <50/мин).

Относительные:

- ЧДД >35/мин;
- $PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт. ст.;
- повышение $PaCO_2 > 20\%$ от исходного уровня;
- изменение ментального статуса.

пораженное (более жесткое) легкое получает меньшую часть дыхательного объема. Использование *положительного давления на выдохе* (РЕЕР) в данной ситуации, как правило, неэффективно, и может даже быть вредно: для того чтобы расправить альвеолы в пораженном легком, необходим такой уровень РЕЕР, что возможно перерастяжение здоровых альвеол, приводящее к снижению общего комплаенса легких и повышению риска баротравмы. Предложено несколько подходов для улучшения оксигенации у больного с односторонней пневмонией: использование фармакологических препаратов (ингаляционный оксид азота); периодическое придание больному положения на здоровом боку (*decubitus lateralis*); раздельная вентиляция легких с учетом разного комплаенса и различной потребности РЕЕР в здоровом и «больном» легком.

Крайне тяжелые случаи острой ДН при ТВП могут потребовать проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Быстрота прогрессирования острой ДН у больных с ТВП диктует необходимость в осуществлении заблаговременного контакта с центром, располагающим возможностями проведения ЭКМО. ЭКМО проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в том числе хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации центральных сосудов и настройкой ЭКМО. Показания и противопоказания к ЭКМО представлены в табл. 16.

Пациенты с ТВП, не отвечающие на лечение

У большинства больных ВП к 3–5 дню с момента начала потенциально эффективной фармакотерапии и респираторной поддержки отмечается регресс клинических симптомов и признаков пневмонии, уменьшение проявлений ССВП и органной дисфункции. Однако, часть пациентов с ВП (до 40% госпитализированных в ОРИТ) не отвечает на лечение, что может проявляться

прогрессированием острой ДН и необходимостью проведения ИВЛ, развитием СШ, усугублением проявлений ПОН. Ухудшение в сроки >72 ч чаще всего связано с развитием осложнений ТВП (парапневмонический плеврит, эмпиема плевры), декомпенсацией сопутствующих заболеваний или нозокомиальной суперинфекцией. Такие пациенты требуют тщательного мониторинга, так как летальность в группе не ответивших на лечение существенно возрастает.

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

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

К факторам риска неадекватного (позднего) ответа на лечение относят пожилой возраст (>65 лет), наличие хронических сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, СД и др.), мультилобарной инфильтрации, полостей деструкции, экссудативного плеврита или эмпиемы плевры, лейкопении, бактериемии, выявление высоковирулентных возбудителей (*L. pneumophila*, энтеробактерии), особенно при наличии факторов

Таблица 16. Показания и противопоказания к ЭКМО

Потенциальные показания к ЭКМО	<ul style="list-style-type: none"> Рефрактерная гипоксемия $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ мм рт.ст., персистирующая¹; несмотря на $\text{FiO}_2 > 80\% + \text{PEEP} (\leq 20 \text{ см H}_2\text{O})$ при $\text{Pplat} = 32 \text{ см H}_2\text{O} + \text{прональная позиция} + / - \text{ингаляционный NO}$. Давление плато $\geq 35 \text{ см H}_2\text{O}$ несмотря на снижение РЕЕР до $5 \text{ см H}_2\text{O}$ и снижение VT до минимального значения (4 мл/кг) и $\text{pH} \geq 7,15$
Противопоказания к ЭКМО	<ul style="list-style-type: none"> Тяжелые сопутствующие заболевания с предсказанной продолжительностью жизни больного не более 5 лет. Полиорганная недостаточность и SAPS II >90 баллов или SOFA >15 баллов. Немедикаментозная кома (вследствие инсульта). Решение об ограничении терапии. Техническая невозможность венозного или артериального доступа. Индекс массы тела >40

Примечание. ¹ Характер персистирования зависит от динамики процесса (несколько часов для быстро прогрессирующих состояний и до 48 часов в случае стабилизации).

риска инфицирования антибиотикорезистентными штаммами, внелегочные очаги инфекции, нерациональная эмпирическая АБТ.

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

Профилактика

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

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

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

Иммунокомпрометированные пациенты старше 50 лет, в том числе лица с хронической почечной недостаточностью и нефротическим синдромом, анатомической или функциональной аспленией, ликворными шунтами, кохлеарными имплантатами, должны быть первоначально вакцинированы однократно конъюгированной, а затем (не ранее чем через 8 нед.) полисахаридной пневмококковой вакциной. Если пациенты с указанными факторами риска ранее получали полисахаридную вакцину, им

рекомендуется введение конъюгированной вакцины (не ранее чем через 12 мес. с момента последней вакцинации).

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

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

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

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

Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно, оптимальное время для проведения вакцинации — октябрь — первая половина ноября.

Таблица 17. Неинфекционные причины очагово-инfiltrативных изменений в легких

Новообразования:

- первичный рак легкого (особенно т. н. пневмоническая форма бронхоалоальвеолярного рака);
- эндобронхиальные метастазы;
- аденома бронха;
- лимфома

ТЭЛА и инфаркт легкого

Иммунопатологические заболевания:

- системные васкулиты;
- волчаночный пневмонит;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез;
- облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией;
- идиопатический легочный фиброз;
- эозинофильная пневмония;
- бронхоцентрический гранулематоз

Прочие заболевания/патологические состояния:

- хроническая сердечная недостаточность;
- лекарственная (токсическая) пневмопатия;
- аспирация инородного тела;
- саркоидоз;
- легочный альвеолярный протеиноз;
- липоидная пневмония;
- округлый ателектаз

Предпочтение у взрослых следует отдавать инактивированным вакцинам.

Следует отметить, что при наличии показаний обе вакцины (пневмококковая и гриппозная) могут вводиться одновременно без увеличения частоты НЛР или снижения иммунного ответа.

Индикаторы качества медицинской помощи

Временные индикаторы качества:

1. Выполнение рентгенологического исследования органов грудной клетки в приемном отделении ЛПУ (если не выполнено <48 ч)
2. Проведение пульсоксиметрии не позднее 15 мин с момента постановки диагноза ТВП
3. Получение двух образцов венозной крови для культурального исследования до назначения системных АМП
4. Введение первой дозы системного АМП в течение 4 ч с момента постановки диагноза ТВП (1 ч при СШ)

Процессуальные индикаторы качества:

1. Соответствие стартовой эмпирической АМТ национальным клиническим рекомендациям
2. Применение респираторной поддержки при $Sp(a)O_2 < 88\%$ или $PaO_2 < 55$ мм рт. ст. (при дыхании воздухом)
3. Использование режима ступенчатой АБТ
4. Документированное обоснование показаний к назначению системных ГКС

Профилактирующие индикаторы качества:

1. Наличие рекомендаций по вакцинации пневмококковой вакциной (группа лиц с высоким риском инвазивных пневмококковых инфекций)
2. Наличие рекомендаций по вакцинации гриппозной вакциной в период сезонного подъема заболеваемости гриппом (группа лиц с высоким риском осложненного течения гриппа).

Приложение 1

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

I. Шкала PORT (PSI) [1]

Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза

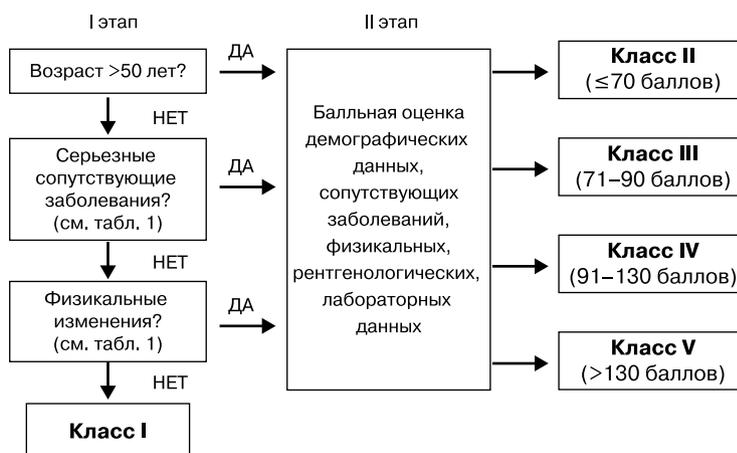


Таблица 1. Балльная оценка факторов риска неблагоприятного прогноза

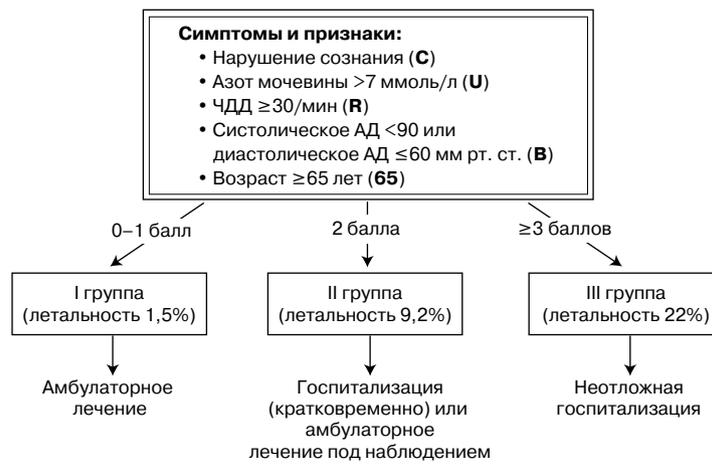
Параметр	Баллы
Демографические характеристики	
Мужчина	Возраст (лет)
Женщина	Возраст (лет) – 10
Пребывание в доме престарелых/ учреждении длительного ухода	+ 10
Сопутствующие заболевания	
Злокачественное новообразование	+ 30
Серьезные хронические заболевания печени	+ 20
Застойная сердечная недостаточность	+ 10
Цереброваскулярные заболевания	+ 10
Серьезные хронические заболевания почек	+ 10
Физикальные признаки	
Нарушение сознания	+ 20
Частота дыхания ≥ 30 /мин	+ 20
Систолическое давление < 90 мм рт.ст.	+ 20
Температура < 35 °С или ≥ 40 °С	+ 15
Пульс ≥ 125 /мин	+ 10
Лабораторные и рентгенологические данные	
pH артериальной крови $< 7,35$	+ 30
Мочевина сыворотки крови $> 10,7$ ммоль/л	+ 20
Натрий сыворотки крови < 130 ммоль/л	+ 20
Глюкоза сыворотки крови > 14 ммоль/л	+ 10
Гематокрит $< 30\%$	+ 10
$PaO_2 < 60$ мм рт. ст. или $SaO_2 < 90\%$	+ 10
Плевральный выпот	+ 10

Таблица 2. Классы риска и клинический профиль больных с ВП

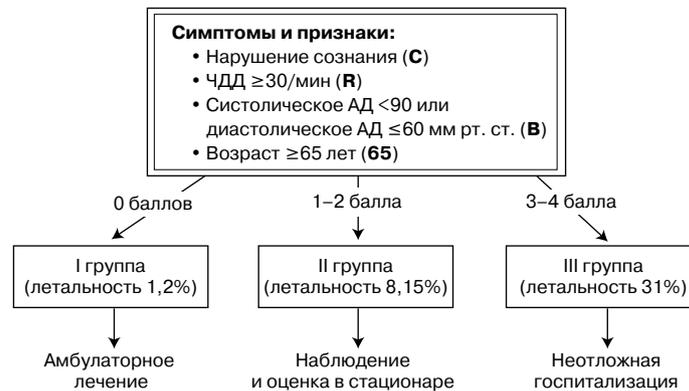
Класс риска	I	II	III	IV	V
Число баллов	–	<70	71–90	91–130	>130
Летальность, %	0,1–0,4	0,6–0,7	0,9–2,8	8,5–9,3	27–31,1
Место лечения	Амбулаторно	Амбулаторно	Кратковременная госпитализация	Стационар	Стационар (ОРИТ)

II. Шкала CURB/CRB-65 [2]

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



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



III. Шкала SMART-COP/SMRT-CO [3]**I. Оцениваемые параметры в шкале SMART-COP/SMRT-CO**

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

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

II. Интерпретация SMART-COP

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

III. Интерпретация SMRT-CO

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

IV. Шкала обследования при органной недостаточности, связанной с сепсисом SOFA

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

Примечание: * – введение препаратов в течение не менее одного часа.

V. Интегральная система оценки тяжести состояния больных для общих ОРИТ АРАСНЕ II

Показатель	Наихудший показатель	Баллы							Значение						
		4	3	2	1	0	1	2	3	4	1	2	3	4	
Температура (внутренняя), °С		≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9					
Среднее АД: АД _{ср} = (2 Д+С)/3		≥160	130-159		110-129	70-109		50-69		≤49					
ЧСС, уд./мин.		≥180	140-179		110-139	70-109		55-69	40-54	≤39					
ЧДД, уд./мин.		≥50	35-49		25-34	12-24		6-9		≤5					
A. FiO ₂ ≥50%, то A-aDO ₂ = (FiO ₂ 713) - PaCO ₂ - PaO ₂ ИЛИ PaO ₂ _____		≥500	350-499		200-349	<200			55-60	<55					
B. FiO ₂ <50%, писать только PaO ₂						>70	61-70								
pH артериальной крови (артериальные газы крови) ИЛИ		≥7,7	7,6-7,69			7,5-7,59		7,25-7,32		<7,15					
HCO ₃ сыворотки, ммоль/л при отсутствии АГК		≥52	41-51,9			32,40,9		18-21,9		<15					
Na ⁺ сыворотки, ммоль/л		≥180	160-179		155-159	150-154		120-129		≤110					
K ⁺ сыворотки, ммоль/л		≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4		2,5-2,9		<2,5					
Креатинин сыворотки, мг/100 мл		≥3,5	2-3,4		1,5-1,9	0,6-1,4		<0,6							
Гематокрит, %		≥60			50-59,9	46-49,9		20-29,9		<20					
Лейкоциты, 1000/мм ³		≥40			20-39,9	15-19,9		1-2,9		<1					
ВСЕГО:															
Шкала комы Глазго															
А. Открытие глаз															
4 – произвольное															
3 – на обращенную речь															
2 – на болевую стимул															
1 – отсутствует															
В. Двигательная реакция															
6 – выполняет команды															
5 – целенаправленная															
4 – нецеленаправленная															
3 – тоническое сгибание															
2 – тоническое разгибание															
1 – отсутствует															
С. Вербальная функция (без интубации)															
5 – ориентирован и способен поддерживать беседу															
4 – дезориентирован, может говорить															
3 – бессвязная речь															
2 – нечленораздельные звуки															
1 – реакция отсутствует ИЛИ															
С. Вербальная функция (интубированные больные)															
5 – вероятно способен говорить															
3 – сомнительная способность															
1 – нет реакции															
ШКГ = A+B+C= _____															
Оценка состояния нервной системы = 15-ШКГ = _____															
Оценка острых физиологических изменений (APS) = Сумма баллов состояния различных систем + Оценка состояния нервной системы															
APS: баллы _____															
Возраст															
Имеет ли больной какие-либо из ниже перечисленных заболеваний?															
Печень – Цирроз с портальной гипертензией или энцефалопатия? Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>															
ССС – 4 класс по Нью-Йоркской классификации Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>															
Легкие – хронические obstructивные или рестриктивные заболевания или хроническая гипоксемия, гиперкапния или полицитемия, легочная гипертензия, ЛАД>40 мм рт.ст. Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>															
Почки – хронический перитонеальный или гемодиализ Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>															
Иммунная система – иммунодефицитные состояния Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>															
При любом положительном ответе к общему числу баллов необходимо добавить:															
A. 5 баллов для неоперированных больных и для больных после экстренных операций;															
B. 2 балла для больных после плановых операций.															
При всех отрицательных ответах – прибавлять 0.															
Хронические заболевания: баллы _____															
АРАСНЕ II															
APS: баллы _____															
Возраст: баллы _____															
Хронические заболевания: баллы _____															
Всего АРАСНЕ II _____															

Правила получения клинического материала для микробиологического исследования при ТВП

Правила получения венозной крови для культурального исследования

1. Для сбора крови используются специальные герметично закрывающиеся стеклянные флаконы или флаконы из ударопрочного автоклавируемого пластика двух видов, содержащие питательную среду (для выявления аэробов и анаэробов).

2. С целью бактериологического исследования до АБТ забираются 2 образца венозной крови с интервалом 20–30 мин. из различных периферических вен, например из левой и правой локтевой вены. Один образец помещается во флакон для выделения аэробов, другой для выделения анаэробов.

3. Объем крови при каждой венопункции должен составлять не менее 10 мл.

4. При получении образцов крови необходимо соблюдать следующую последовательность действий:

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

5. До момента транспортировки образец вместе с направлением хранится при комнатной температуре или в термостате. Необходимо стремиться к тому, чтобы время доставки образца в лабораторию не превышало 2 ч.

Правила получения свободно отделяемой мокроты для культурального исследования

1. Для сбора мокроты необходимо использовать стерильные герметично закрывающиеся пластиковые контейнеры.

2. Перед сбором мокроты необходимо попросить пациента тщательно прополоскать рот кипяченой водой. Если мокрота собирается утром — лучше собирать ее натощак.

3. Пациент должен хорошо откашляться и собрать отделяемое из нижних дыхательных путей (не слюну!) в стерильный контейнер.

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

5. Для облегчения процедуры сбора мокроты и повышения качества собираемого образца целесообразно использовать памятки для пациентов.

Для получения индуцированной мокроты можно использовать следующие приемы:

1. Дренажные положения (постуральный дренаж).
2. Упражнения дыхательной гимнастики.
3. Вибрационный массаж грудной клетки.
4. Ультразвуковые ингаляции в течение 15–20 мин с использованием гипертонического 3–7% раствора хлорида натрия. У пациентов с бронхиальной астмой ингаляции должны проводиться с осторожностью, для предупреждения бронхоспазма целесообразно предварительно провести ингаляцию 200–400 мкг сальбутамола.

Правила получения трахеального аспирата для культурального исследования

1. Для получения трахеального аспирата используют систему для сбора содержимого трахеобронхиального дерева через эндотрахеальную трубку.

2. С этой целью стерильный катетер вакуум-аспиратора соединяют с клапанным вакуум-контролем с заглушкой на системе, другой конец системы подсоединяют к эндотрахеальной трубке.

3. Включают вакуум-аспиратор и собирают в пробирку системы содержимое трахеобронхиального дерева в количестве не менее 1 мл. Время сбора трахеального аспирата не должно превышать 5–10 с.

4. Отсоединяют аспиратор, эндотрахеальную трубку от системы, снимают крышку со встроенными катетерами и закрывают пробирку дополнительной завинчивающейся крышкой.

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

Правила получения плевральной жидкости для культурального исследования

1. Очистите выбранный участок кожи 70% этиловым спиртом; затем продезинфицируйте его 1–2% раствором йода; избыток йода удалите марлевой салфеткой, смоченной 70% спиртом во избежание ожога кожи пациента.

2. С тщательным соблюдением правил асептики выполните чрезкожную аспирацию для получения пробы плевральной жидкости.

3. Удалите любые пузырьки воздуха из шприца и немедленно перенесите пробу в стерильный пластиковый контейнер, плотно закройте его крышкой.

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

Правила получения респираторных мазков для обследования на грипп методом ПЦР

1. Перед процедурой нельзя в течение 6 ч использовать медикаменты, орошающие носоглотку или ротоглотку, и препараты для рассасывания во рту.

2. Мазки у пациента берут двумя разными зондами сначала со слизистой нижнего носового хода, а затем из ротоглотки, при этом концы зондов с тампонами после взятия мазков последовательно помещаются в одну пробирку объемом 1,5–2 мл с 0,5 мл транспортной среды.

3. Для получения респираторного мазка со слизистой носоглотки, если полость носа заполнена слизью, рекомендуется провести высмаркивание.

4. Сухой стерильный зонд из полистирола с вязким тампоном или назофарингеальный

велюр-тампон на пластиковом аппликаторе вводят легким движением по наружной стенке носа на глубину 2–3 см до нижней раковины, слегка опускают книзу, вводят в нижний носовой ход под нижнюю носовую раковину, делают вращательное движение и удаляют вдоль наружной стенки носа. Общая глубина введения зонда должна составлять примерно половину расстояния от ноздри до ушного отверстия (5 см).

5. После получения материала конец зонда с тампоном опускают на глубину 1 см в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой и конец зонда отламывают, придерживая крышкой пробирки. Пробирку герметично закрывают.

6. Для получения респираторного мазка из ротоглотки необходимо предварительно прополоскать полость рта кипяченой водой комнатной температуры.

7. Мазки из ротоглотки берут сухим стерильным зондом из полистирола с вязким тампоном вращательными движениями с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки, аккуратно прижимая язык пациента шпателем.

8. После получения материала рабочую часть зонда с тампоном помещают в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой и зондом с мазком из носоглотки. Конец зонда с тампоном (1 см) отламывают, придерживая крышкой пробирки с расчетом, чтобы он позволил плотно закрыть пробирку.

9. Транспортировка образца в лабораторию осуществляется в течение 2 ч при комнатной температуре. Допускается хранение образца в течение 3 сут при температуре 2–8 °С.

Режимы дозирования АМП для лечения ТВП у взрослых

АМП	Режим дозирования
Бензилпенициллин	2 млн ЕД в/в каждые 4 ч
Ампициллин	2,0 г в/в каждые 6 ч
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в каждые 6–8 ч
Ампициллин/сульбактам	1,5 г в/в, в/м каждые 6–8 ч
Пиперациллин/тазобактам	2,25–4,5 г в/в каждые 6–8 ч
Оксациллин	2,0 г в/в каждые 6 ч
Цефотаксим	1,0–2,0 г в/в каждые 6–8 ч
Цефтриаксон	1,0–2,0 г в/в каждые 24 ч
Цефтазидим	2,0 г в/в каждые 8 ч
Цефепим	2,0 г в/в каждые 8–12 ч
Цефтаролин	0,6 г в/в каждые 12 ч
Цефоперазон/сульбактам	2/2 г в/в каждые 12 ч
Имипенем/циластатин	0,5 г в/в каждые 6 ч или 1 г в/в каждые 8 ч
Меропенем	1–2 г в/в каждые 8 ч
Эртапенем	1 г в/в каждые 24 ч
Кларитромицин	0,5 г в/в каждые 12 ч
Азитромицин	0,5 г в/в каждые 24 ч
Доксициклин	0,1 г в/в каждые 12 ч
Клиндамицин	0,6 г в/в каждые 8 ч
Амикацин	15–20 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Гентамицин	4–5 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Тобрамицин	3–5 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Моксифлоксацин	0,4 г в/в каждые 24 ч
Левифлоксацин	0,5 г в/в каждые 12–24 ч
Ципрофлоксацин	0,6 г в/в каждые 12 ч или 0,4 г в/в каждые 8 ч
Офлоксацин	0,4 г в/в каждые 12 ч
Ванкомицин	15–20 мг/кг в/в каждые 12 ч
Линезолид	0,6 г в/в каждые 12 ч
Рифампицин	0,6 г в/в каждые 24 ч
Осельтамивир	0,075 г внутрь каждые 12 ч ¹
Занамивир	10 мг ингаляционно каждые 12 ч

Примечание. 1–доза может быть увеличена до 0,15 г 2 раза в день, однако убедительных преимуществ такого режима дозирования на данный момент не получено.

Список литературы

Список литературы будет размещен на сайтах www.antibiotic.ru и www.pulmonology.ru