

Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Вчера, сегодня и завтра. (Круглый стол: терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог)

Л.И.Дворецкий✉, С.В.Яковлев, М.А.Карнаушкина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉dvoretzki@mail.ru

Аннотация

Обсуждается проблема диагностики и тактики антибактериальной терапии внебольничной пневмонии в свете имеющихся клинических рекомендаций. Оценивается диагностическое значение клинических симптомов заболевания и данных рентгенологического исследования. Особое место уделено выбору первоначального антибактериального препарата с учетом ориентировочного этиологического варианта пневмонии, тяжести заболевания, риска антибиотикорезистентности, фармакологических свойств антибиотика. Важным практическим аспектом ведения больных являются оценка эффективности антибактериального препарата и принятие решения о дальнейшей тактике лечения в случае его неэффективности, а также длительность антибактериальной терапии. Подчеркивается важность имеющихся и будущих клинических рекомендаций для практических врачей.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, антибактериальный препарат, антибиотикорезистентность.

Для цитирования: Дворецкий Л.И., Яковлев С.В., Карнаушкина М.А. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Вчера, сегодня и завтра. (Круглый стол: терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог). Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190210

Editorial

Community-acquired pneumonia. Clinical recommendations. Yesterday, today and tomorrow. To the article (round-table discussion: physician, pulmonologist, clinical pharmacologist)

Leonid I. Dvoretzky✉, Sergei V. Iakovlev, Mariia A. Karnaushkina

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉dvoretzki@mail.ru

Abstract

Diagnostics and antimicrobial therapy of community-acquired pneumonia are discussed considering updated clinical recommendations. Diagnostic implications of clinical symptoms and radiologic investigation results are evaluated. Special attention is given to the choice of the first antimicrobial drug with regard to approximate etiological cause of pneumonia, disease severity, antibiotic resistance risk, and antimicrobial drug pharmacological properties. Evaluation of antimicrobial drug effectiveness and decision for future management tactics in case of its ineffectiveness as well as antimicrobial therapy duration are important practical aspects of patient management. Importance of present and future clinical recommendations for medical practitioners is emphasized.

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

For citation: Dvoretzky L.I., Yakovlev S.V., Karnaushkina M.A. Community-acquired pneumonia. Clinical recommendations. Yesterday, today and tomorrow. To the article (round-table discussion: physician, pulmonologist, clinical pharmacologist). Consilium Medicum. 2019; 21 (3): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190210

Л.И.Дворецкий. В структуре смертности от болезней органов дыхания в Российской Федерации в 2017 г. на долю пневмоний приходилось 42%, смертность составила 17,3 на 100 тыс. населения. Если летальность у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний с нетяжелым течением внебольничной пневмонии (ВП) составляет 1–3%, то у пациентов пожилого и старческого возраста при наличии серьезной сопутствующей патологии, а также в случае тяжелой ВП этот показатель возрастает и, по разным данным, колеблется от 15 до 58%. Статистические данные и результаты международных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что ВП своевременно не диагностируется примерно у 1 млн человек. Уровень заболеваемости ВП, качество диагностики и показатели летальности вызывают тревогу у практических врачей и руководителей органов здравоохранения. В связи с этим вновь возникает необходимость анализа и обсуждения данной проблемы, по-прежнему сохраняющей свое медицинское и социальное значение в современном обществе.

Клинический опыт показывает, что существующие и постоянно обновляющиеся рекомендации по ведению больных ВП хотя и являются значимым источником информации по данной проблеме, все же оставляют большие возможности для улучшения качества диагностики и лечения данной категории пациентов. При анализе результатов по-

казателей диагностики и лечения ВП создается впечатление, что врачи не всегда следуют имеющимся клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ВП, что может быть обусловлено недостаточным знакомством или вообще незнанием и игнорированием таковых. Примечательно, что, согласно данным опроса врачей, 85% опрошенных назвали в качестве наиболее значимых источников информации об антимикробных препаратах конференции/круглые столы и материалы представителей фармацевтических компаний, далее следовали периодические медицинские издания (57%), справочники о препаратах (51%) и Интернет (20%).

Основными вопросами, требующими обсуждения, следует считать:

- качество и своевременность диагностики ВП с учетом этиологических и клинических особенностей ее течения у различного контингента пациентов с целью максимально раннего начала антибактериальной терапии (АБТ);
- тактику ведения больных ВП (выбор первоначального антибактериального препарата – АБП, принятие решения в зависимости от эффективности, длительность АБТ) и ее соответствие клиническим рекомендациям;
- влияние роста антибиотикорезистентности микроорганизмов на эффективность АБТ;
- плохой ответ на АБТ и медленное разрешение ВП.

М.А.Карнаушкина. Клинические ориентиры диагностики ВП довольно подробно прописаны в национальных рекомендациях, причем указаны диагностическая информативность разных клинических симптомов заболеваний (лихорадка, боль, кашель, аускультативная симптоматика и др.). Между тем продолжают встречаться ошибки в выявлении и трактовке симптомов, что является причиной как несвоевременного распознавания пневмоний, так и гипердиагностики заболевания.

Практикующие врачи допускают существенные и многочисленные ошибки при диагностике пневмонии на всех этапах оказания медицинской помощи, а в ряде случаев правильный диагноз выставляется только при аутопсии. В поликлинике диагноз ВП при первом врачебном осмотре устанавливается лишь в 10–56,2% случаев. Более чем в 40% случаев догоспитальная диагностика пневмоний оказывается ошибочной.

Следует иметь в виду, что, с одной стороны, клиническая симптоматика ВП не имеет специфических признаков и может наблюдаться при других синдромно сходных заболеваниях. В то же время у ряда больных объективные признаки могут быть не выражены или вообще отсутствовать, что не исключает диагноз ВП, но, естественно, затрудняет и усложняет ее своевременную диагностику. Особые трудности возникают при диагностике ВП у лиц пожилого и старческого возраста, у которых основной клинической манифестацией в дебюте заболевания может быть декомпенсация сопутствующей патологии. При этом обычно речь идет об усугублении клинических признаков хронической сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, нарастании дыхательной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), декомпенсации сахарного диабета, когнитивных нарушений, необъяснимых падениях.

Диагностический арсенал врачей первичного звена здравоохранения, на которых в большинстве случаев ложится ответственность за диагностику ВП, включает наряду с непрерываемыми физическими методами обследования лабораторные тесты (общий анализ крови, С-реактивный белок – СРБ) и лучевую диагностику. Наличие нейтрофильного лейкоцитоза (выше $10 \times 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом, тем более с наличием в крови метамелоцитов и миелоцитов, свидетельствует о высокой вероятности бактериальной инфекции, а лейкопения (ниже $4 \times 10^9/\text{л}$) в сочетании с тромбоцитопенией (ниже $100 \times 10^9/\text{л}$) являются неблагоприятным прогностическим признаком ВП. Практически важным лабораторным тестом в диагностике ВП следует считать СРБ, уровень которого коррелирует с тяжестью течения заболевания, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом заболевания у больных ВП. Особенно ценными могут стать показатели СРБ у пациентов с клиническими симптомами легочной консолидации при отсутствии лучевых признаков воспалительной инфильтрации. В случаях высокой концентрации СРБ (выше 100 мг/л) его диагностическая специфичность при ВП превышает 90%, в то время как при концентрации ниже 20 мг/л диагноз пневмонии становится маловероятным.

Всем больным с подозрением на ВП необходимо проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях с целью верификации легочной инфильтрации, локализации, распространенности процесса, наличия осложнений. Кроме того, при этом проводится дифференциальная диагностика с синдромно сходными заболеваниями.

Л.И.Дворецкий. Одной из причин диагностических ошибок на догоспитальном этапе ведения больных является отсутствие или несвоевременное проведение рентгенологического исследования. Невыполнение указанного диагностического стандарта на поликлиническом этапе

следует считать одной из причин как несвоевременного распознавания ВП, так и необоснованной госпитализации больных. Принимая решение на основании заключения рентгенолога, лечащий врач должен быть ориентирован в лучевой семиотике ВП.

М.А.Карнаушкина. Основным рентгенологическим признаком ВП является локальное снижение воздушности легочной ткани (инфильтрация) за счет накопления воспалительного экссудата в респираторных отделах. Изменения чаще носят односторонний характер, распространяются на один или два сегмента. Рентгенологическая картина ВП определяется типом инфильтрации легочной ткани и стадией воспалительного процесса (разгар, разрешение).

Альвеолярный тип инфильтрации (консолидация) наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом воздухосодержащих альвеол, альвеолярных мешков, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол, в результате чего пораженный участок легочной ткани становится безвоздушным. При компьютерной томографии отмечаются средняя интенсивность тени уплотненного участка легкого, а также видимость в зоне уплотнения воздушных просветов бронхов (симптом воздушной бронхографии). Такой тип изменений определяется как плевропневмония, которая чаще встречается при бактериальных пневмониях, особенно пневмококковых.

Интерстициальный тип инфильтрации («матовое стекло») формируется при заполнении воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств и характеризуется низкой (малой) интенсивностью тени уплотненного участка. Более достоверно симптом «матового стекла» определяется при высокоразрешающей компьютерной томографии легких (видимость стенок бронхов и элементов сосудистого рисунка в зоне инфильтрации). Такие пневмонические инфильтраты обычно определяются как интерстициальные. Обычно они не имеют отчетливой симптоматики при физическом обследовании и могут быть не видны при обычной рентгенографии. Чаще интерстициальные пневмонические инфильтраты возникают при небактериальных (вирусных) пневмониях или при ВП, вызванной атипичными возбудителями, например *Mycoplasma pneumoniae*.

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 внутридольковых бронхов в окружающую их легочную ткань. Такие изменения определяются как бронхопневмония.

Несмотря на некоторые особенности, установление этиологии пневмонии по рентгенологической картине (характер, расположение воспалительной инфильтрации и др.) в большинстве случаев невозможно. Чувствительность данного метода в выявлении легочных инфильтратов при ВП остается относительно невысокой, особенно в начале заболевания, а также у больных с имеющимися заболеваниями бронхолегочной системы в связи с трудностью интерпретации выявляемых изменений.

Л.И.Дворецкий. Сегодня уже недостаточно только верифицировать диагноз ВП. Врач должен не только осуществить нозологическую диагностику, проводя дифференциальный диагноз пневмонии с синдромно сходными заболеваниями, но и стремиться к этиологической диагностике ВП. Тем более что в Международной классификации болезней все пневмонии кодируются по этиологическому фактору. В то же время в реальной клинической практике речь может идти лишь об ориентировочной этиологической диагностике на основании особенностей ВП у конкретного больного (анамнез, возраст, коморбидность, клинико-рентгенологическая картина и др.). Несмотря на то,

что в отдельных случаях прослеживается связь между возбудителем ВП и ее клиническими и рентгенологическими проявлениями, особенности клинко-рентгенологического течения ВП не могут считаться адекватными предикторами этиологии заболевания. Тем не менее подобный подход к ориентировочной этиологической диагностике сохраняет свои позиции при выборе первоначального (стартового) АБП.

С.В.Яковлев. Наряду с бактериальными микроорганизмами ВП могут вызывать респираторные вирусы, среди которых наиболее частыми являются вирусы гриппа, коронавируса, риносинцитиальный вирус, метапневмовирус и бокавирус человека. Выявление респираторных вирусов у пациентов с ВП носит выраженный сезонный характер и обычно возрастает в холодное время года. Сегодня прежде возникающий вопрос о том, существуют ли вирусные пневмонии, практически снят, вирусные пневмонии – это реальный этиологический вариант ВП. В европейском исследовании [1] вирусная этиология ВП документирована у 17% амбулаторных больных.

Примечательно, что вирусные пневмонии развиваются у иммунокомпетентных пациентов, а не только в условиях иммунодефицита (опухолевые больные, получающие химиотерапию, иммунодепрессанты в посттрансплантационном периоде), у лиц пожилого и старческого возраста, у беременных.

Несмотря на высокую вероятность вирусной этиологии ВП при некоторых клинических ситуациях (эпидемиологические данные, рентгенологическая картина, лейкопении и др.), специфических клинко-рентгенологических и лабораторных признаков вирусных пневмоний не существует. Поэтому основным способом верификации вирусной этиологии ВП является детекция ДНК и РНК вирусов с помощью современных методов молекулярной диагностики. Методы выявления вируса гриппа высокоспецифичны, но обладают низкой чувствительностью, что черевато получением ложноотрицательных результатов. Существуют экспресс-тесты для выявления антигенов гриппа А и В в респираторных образцах, основанные на иммуноферментном анализе или иммунохроматографическом методе. Основным преимуществом экспресс-тестов являются 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 скринингового метода с необходимостью дальнейшего подтверждения результатов исследования с помощью более точных методов, в частности полимеразной цепной реакции.

У госпитализированных больных с целью микробиологической верификации ВП при подозрении на этиологическую роль вируса гриппа (тяжелое течение заболевания с выраженной дыхательной недостаточностью) необходимо исследование мокроты или лаважной жидкости с помощью ДНК-полимеразной реакции. Сложности ведения больных вирусной пневмонией заключаются в том, что если мы располагаем сегодня препаратами против вируса гриппа, то эффективные противовирусные препараты против «негриппозных» вирусов в клинической практике отсутствуют.

Л.И.Дворецкий. В клинических рекомендациях Российского респираторного общества (2010 г.) по поводу вирусных пневмоний сказано следующее: «...Среди других возбудителей ВП нередко упоминаются респираторные вирусы (вирусы гриппа типа А и В, парагриппа, аденовирус и респираторный синцитиальный вирус), но в действительности они нечасто вызывают непосредственное поражение респираторных отделов легких. Вирусные респираторные инфекции и, прежде всего, эпидемический грипп, безусловно, рассматриваются как ведущий фактор риска вос-

падения легких, являясь своеобразным "проводником" бактериальной инфекции. Однако вызываемые вирусами патологические изменения в легочной ткани называть пневмонией не следует и, более того, необходимо четко от нее отграничивать, поскольку подход к лечению этих двух состояний принципиально различен...»

Вопрос о том, насколько реально присоединение бактериальной инфекции у больных вирусной пневмонией требует доказательных данных. В клинической практике существуют сложности трактовки взаимоотношений вирусной и бактериальной инфекции (вирусно-бактериальный континуум) при ВП. Принято различать первичную вирусную пневмонию, развивающуюся в результате непосредственного вирусного поражения легких. Вторичная бактериальная пневмония может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или возникает как самостоятельное позднее осложнение респираторной вирусной инфекции, чаще всего при гриппе. У иммунодепрессивных пациентов с наличием вируса гриппа имеется высокий риск развития пневмонии (до 30%), причем предиктором подобной трансформации, по данным одного из исследований, являются абсолютная лимфопения (менее 200 клеток/мл) и отсутствие антивирусной терапии.

Что касается роли вирусно-бактериальных ассоциаций в этиологии ВП, то в одном из последних исследований показано, что у 62% больных не удалось выявить этиологически значимый патоген, у 22% был выявлен вирус в качестве единственного микроорганизма, у 11% – бактериальные патогены, и лишь в 3% случаев обнаружены вирусно-бактериальные ассоциации. Среди вирусов наиболее часто выявлялся риновирус, опережавший по частоте вирус гриппа.

С.В.Яковлев. В последнее время в отдельную группу стали выделять пневмонии, связанные с оказанием медицинской помощи (healthcare-associated pneumonia). К этой категории, например, относятся пневмонии у лиц, находящихся в домах престарелых или других учреждениях длительного ухода, у пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом. По условиям возникновения их можно рассматривать как внебольничные, однако они, как правило, отличаются от последних структурой возбудителей и, самое главное, более высокой вероятностью наличия антибиотикорезистентных возбудителей.

М.А.Карнаушкина. Одним из ответственных решений при ведении больных ВП остается выбор адекватного первоначального АБП. По данным анкетирования, врачи руководствуются разными критериями при выборе АБП (эффективность, прием внутрь, кратность приема, наличие в рекомендациях, стоимость, переносимость). Лишь 15% опрошенных врачей отдавали предпочтение АБП, указанным в клинических рекомендациях, что может свидетельствовать о недостаточном знакомстве с рекомендациями или вообще о неосведомленности о них. По данным анкетирования врачей в 2010 г., наиболее предпочтительным АБП был азитромицин, опережавший амоксициллин и амоксициллин/клавуланат. Значительную долю в структуре назначений занимали цефазолин и ципрофлоксацин. Отмечена высокая частота назначения парентеральных цефалоспоринов III поколения – цефотаксима и цефтриаксона. Всего 57% врачей при лечении ВП отдавали предпочтение пероральному пути введения АБП, 6% – парентеральному. Остальные опрошенные не выразили каких-либо предпочтений, так как обычно используют как пероральные, так и парентеральные лекарственные формы АБП.

Если в 2009 г. 76% врачей предпочитали для лечения ВП макролиды, то по данным опроса компании Comcon, проведенного в 2015 г., макролиды назначались в 3 раза реже – у 26,2% больных, а β-лактамы – в 32%.

Клинические особенности ВП непневмококковой этиологии и рекомендации по выбору АБП Clinical features of non-pneumococcal community-acquired pneumonia and recommendation on antimicrobial medicine choice			
Возбудитель ВП	Факторы риска и клиническая характеристика	Антибиотик 1-й линии терапии	
		амбулаторная практика	стационар
<i>Haemophilus influenzae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с ХОБЛ • Пациенты, вакцинированные 13-валентной пневмококковой вакциной 	Амоксициллин/клавуланат внутрь	Цефотаксим внутривенно Цефтриаксон внутривенно Левифлоксацин внутривенно
<i>M. pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты моложе 40 лет, преимущественно дети и подростки школьного возраста • Начало заболевания с явлений катара верхних дыхательных путей • В клинической картине доминирует сухой кашель без явлений дыхательной недостаточности • Двустороннее поражение на рентгенограмме 	Макролид внутрь Доксициклин внутрь	Макролид внутрь или внутривенно Доксициклин внутрь или внутривенно
<i>Staphylococcus aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Грипп • Хроническая алкогольная интоксикация • Внутривенные наркоманы • Деструкция легочной ткани 	Амоксициллин/клавуланат внутрь	Цефтаролин внутривенно Клиндамицин внутривенно Левифлоксацин внутривенно Моксифлоксацин внутривенно Амоксициллин/клавуланат внутривенно
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты после инсульта • Коморбидность (сахарный диабет, цирроз печени) • Абсцесс легкого 	Левифлоксацин внутрь Моксифлоксацин внутрь	Эртапенем внутривенно Тигециклин внутривенно Левифлоксацин внутривенно Моксифлоксацин внутривенно
<i>Pneumocystis jirovecii (carinii)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекция ВИЧ • Тяжелая ХОБЛ и системные глюкокортикостероиды • Тяжелая прогрессирующая дыхательная недостаточность • Двустороннее поражение на компьютерной томографии по типу «матового стекла» 	Необходима госпитализация	Ко-тримоксазол внутривенно или внутрь в суточной дозе 15 мг/кг (по триметоприму)

С.В.Яковлев. Выбор режима стартовой АБТ осуществляется эмпирически с учетом региональных эпидемиологических данных, результатов мониторинга антибиотикорезистентности ключевых возбудителей и индивидуальных особенностей пациента. Всем госпитализированным пациентам с ВП рекомендуются бактериоскопия и культуральное исследование респираторного образца – мокрота или трахеальный аспират (у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких).

Серьезной проблемой АБТ является существенный рост антибиотикорезистентности микроорганизмов, при этом существуют значительные региональные различия в уровне устойчивости. По данным исследования PROTEKT (2002–2003 гг.), основной возбудитель ВП – *Streptococcus pneumoniae* – характеризовался устойчивостью к пенициллину в диапазоне от 2,4% в Германии до 50,1% в ЮАР, составляя в среднем 22,3%. Устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам варьировала от 14,7% в Канаде до 79,6% в Японии. В России последние данные по состоянию антибиотикорезистентности респираторных патогенов можно получить по карте антибиотикорезистентности на сайте map.antibiotic.ru. По этим данным в РФ устойчивость пневмококка к респираторным фторхинолонам и аминопенициллинам невысокая, в то же время отмечен драматический рост устойчивости *S. pneumoniae* к макролидным антибиотикам, которая в настоящее время составляет к кларитромицину около 24%, а к азитромицину превысила 30%. Такая ситуация не может не беспокоить специалистов, поскольку врачи, как было указано выше, широко назначают макролиды при лечении ВП различной тяжести.

Л.И.Дворецкий. В современных клинических рекомендациях можно усмотреть некоторое несоответствие между данными о резистентности пневмококка к макролидам и неизменные рекомендации назначения макролидов для лечения ВП. Можно ли на сегодняшний день определить окончательное место АБП группы макролидов и конкретных препаратов в современных стандартах лечения больных ВП?

С.В.Яковлев. В последние годы большинство экспертов приходят к мнению, что оптимальным АБП 1-й линии терапии больных с легкой или среднетяжелой ВП является амоксициллин с позиций эффективности, переносимости и минимальной достаточности. В частности, такого мнения придерживаются эксперты Европейского респираторного общества, Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней, Британского торакального общества, Всемирной организации здравоохранения. В контролируемых клинических исследованиях было показано, что при нетяжелой ВП амоксициллин по эффективности не уступает респираторным фторхинолонам, значительно превосходя их по безопасности. Стандартной рекомендованной дозой амоксициллина является 500 мг с интервалом 8 ч или 1 г с интервалом 12 ч. У пациентов с риском устойчивого *S. pneumoniae* (прием антибиотика в предшествующие 3 мес, дети, посещающие дошкольные учреждения, и члены их семьи, многодетные семьи) рекомендовано увеличение суточной дозы амоксициллина до 3 г/сут (у детей – до 90 мг/кг в сутки).

Высокий уровень устойчивости пневмококка к макролидным антибиотикам не позволяет рекомендовать их как средство 1-й линии терапии ВП. Назначение макролидов оправдано только при невозможности применения амоксициллина (анафилаксия) или при обоснованном предположении о микоплазменной этиологии ВП, которая более характерна для детей и подростков школьного возраста. Среди макролидных антибиотиков предпочтительным является 16-членный макролид джозамицин, к которому устойчивость пневмококка ниже по сравнению с 14- и 15-членными макролидами (кларитромицин, рокситромицин, азитромицин).

М.А.Карнаушкина. Рост антибиотикорезистентности является одним из факторов плохого ответа на АБТ. Насколько следует учитывать этот многофакторный феномен при составлении клинических рекомендаций и какие ориентиры для практических врачей при принятии решения о выборе первоначального АБП или замене его на альтернативный?

С.В.Яковлев. В амбулаторной практике при нетяжелой ВП антибиотиком 1-й линии терапии является амоксициллин, обладающий высокой антипневмококковой активностью и безопасностью. Однако в этиологической структуре нетяжелой ВП наряду с самым частым возбудителем – пневмококком, на долю которого приходится, по некоторым исследованиям, до 50% случаев заболевания, – имеют значение и другие микроорганизмы, доля каждого из них в этиологической структуре составляет от 3 до 10%. Среди таких потенциальных возбудителей ВП следует отметить гемофильную палочку, микоплазму, золотистый стафилококк и клебсиеллу. Так как расшифровка этиологии ВП в амбулаторной практике затруднена, если вообще возможна, врачам следует предполагать этиологический диагноз заболевания, исходя из особенностей пациента и клинической картины заболевания (см. таблицу). На основании предположительной этиологии ВП выбор АБП может варьировать.

Л.И.Дворецкий. Особого внимания требуют больные тяжелой ВП, нуждающиеся в госпитализации либо в пульмонологические отделения, либо в отделение реанимации и интенсивной терапии. Летальность среди таких пациентов зависит от характера возбудителя и достигает 35,7% при ВП, вызванной *K. pneumoniae*. Также высокая летальность (более 20%) отмечена при тяжелой стафилококковой и легионеллезной ВП [2]. В ходе пилотного российского исследования этиологии фатальных ВП, по данным аутопсийного материала, было показано, что наиболее часто обнаруживаемыми возбудителями у данной категории пациентов являлись *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* – 31,4, 28,6, 12,9 и 11,4% от всех выделенных штаммов соответственно (Н.В.Иванчик и соавт., 2008). С учетом вероятности вирусной этиологии тяжелых ВП определенное место в терапии могут занимать противовирусные препараты.

С.В.Яковлев. Среди противовирусных препаратов наибольшее клиническое значение при ВП принадлежит ингибиторам нейраминидазы – осельтамивиру и занамивиру, обладающим высокой активностью в отношении вирусов гриппа А и В. Использование ингибиторов нейраминидазы у тяжелых больных, инфицированных вирусами гриппа, улучшает прогноз, а также сокращает продолжительность выделения вируса, причем эффективность препаратов выше при их раннем назначении (менее 48 ч с момента появления симптомов). Осельтамивир и занамивир обладают сопоставимой эффективностью при гриппе, однако у критически больных пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, препаратом выбора является выпускающийся в пероральной лекарственной форме осельтамивир.

Л.И.Дворецкий. Представляют интерес данные японских исследователей о противовирусной активности 16-членного макролида джозамицина, который в эксперименте значительно снижал летальность мышей, зараженных смертельной дозой вируса А/Н1N1. Возможно, что данный эффект препарата обеспечивался за счет продемонстрированной в исследовании ингибиции высвобождения миелопероксидазы нейтрофилами, продукции провоспалительных цитокинов и стимуляции продукции интерферона. Джозамицин значительно превосходил эффект других макролидов (спирамицин, кларитромицин) и к тому же оказывал прямую антивирусную активность в культуре ткани.

Кстати, возникает вопрос о включении макролидов в комбинированную АБТ у больных тяжелой ВП. Национальные рекомендации по АБТ тяжелой ВП предусматривают эмпирическую комбинацию β-лактамов (цефалоспорины, защищенные пенициллины) с макролидами. Альтернативой может быть монотерапия респираторными фторхинолонами (моксифлоксацин, левофлоксацин), оказы-

вающая сравнимый с комбинированной АБТ клинический и микробиологический эффект. В то же время имеются данные о преимуществе комбинации β-лактамы + макролиды перед комбинацией β-лактамы + фторхинолоны, что, возможно, связано с неантибактериальными эффектами макролидов.

С.В.Яковлев. Значение макролидов в комбинированной терапии тяжелой ВП в последние годы вызывает дискуссию. С одной стороны, есть серьезные аргументы против добавления макролида к β-лактаму: высокий уровень устойчивости пневмококка в РФ к макролидам, крайне слабая активность макролидов против других потенциальных возбудителей – стафилококка, гемофильной палочки, клебсиеллы, наличие у кларитромицина и азитромицина кардиотоксического действия в виде удлинения интервала QT и высокого риска развития желудочковых нарушений ритма и асистолии. С другой стороны, в этиологии тяжелой ВП имеет значение легионелла (в Европе – от 2 до 5%), в отношении которой неэффективны β-лактамы антибиотика. Обосновывать включение в комбинированную схему АБТ макролида его противовоспалительными свойствами несерьезно и неразумно; при необходимости достижения противовоспалительного эффекта более оправдано (и безопасно) назначение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Л.И.Дворецкий. Насколько необходимы и с какой периодичностью должны осуществляться обновления практических рекомендаций по лечению больных ВП? Что может служить поводом для этого? Существующая ситуация с ошибками в тактике АБТ? Появление новых АБП? Новые режимы АБТ (дозы, комбинации АБП и др.)? Рост антибиотикорезистентности? Накопление новых доказательных данных эффективности АБТ? Каковы перспективы в этом направлении? Ведь практически врачи находятся в постоянном ожидании терапевтических инноваций.

С.В.Яковлев. Основным поводом для пересмотра клинических рекомендаций по ведению больных ВП может быть либо изменение ситуации с антибиотикорезистентностью возбудителей в популяции, либо появление новых данных об эффективности антибиотиков, фармакодинамическом обосновании новых режимов дозирования, либо появление в клинической практике новых антибиотиков. Прошло более 8 лет после появления последней версии рекомендаций Российского респираторного общества по ВП. Это слишком долго, рекомендации по АБТ следует обновлять не реже чем каждые 5 лет. Ситуация с антибиотикорезистентностью изменяется драматически быстро, что мы видим на примере роста устойчивости пневмококка к макролидным антибиотикам. За этот период появилось обоснование применению пенициллинов в увеличенной дозе в случае устойчивых пневмококков, появились в клинике новые АБП. В частности, уже 4 года назад зарегистрирован в РФ новый цефалоспориновый антибиотик с повышенной антипневмококковой и антистафилококковой активностью – цефтаролин. По уровню природной антипневмококковой активности он превосходит другие цефалоспорины в десятки раз, устойчивость пневмококков к нему минимальная. Клинические исследования документировали его высокую эффективность при тяжелой ВП, превосходящую эффективность цефтриаксона; достоверное превосходство цефтаролина над цефтриаксоном подтвердил и недавно опубликованный метаанализ [3]. Этот АБП, безусловно, должен быть в рекомендациях как одна из самых надежных опций лечения тяжелой ВП.

М.А.Карнаушкина. Врач должен обладать компетентностью в оценке факторов риска плохого ответа на АТ, что требует принятия решения о пересмотре тактики ведения. Среди основных причин отсутствия клинического эффекта следует иметь в виду:

- выбор неадекватного АБП;
- недостаточную дозу АБП (морбидное ожирение, ги-пергидратация);
- нарушения режима введения АБП (некомплаентные пациенты);
- легочные и внелегочные инфекционные осложнения ВП (эмпиема, менингит, артрит);
- наличие бронхиальной обструкции (опухольный процесс, инородное тело в бронхе);
- ошибочная идентификация возбудителя (при наличии данных микробиологического исследования);
- неинфекционные причины лихорадки (ошибочный диагноз пневмонии);
- лекарственная лихорадка;
- наличие невыявленных других инфекционных очагов.

Л.И.Дворецкий. Как показывает опыт, одним из нерешенных окончательно, порой дискуссионных вопросов среди практических врачей, курирующих больных ВП, является продолжительность АБТ. Такая неоднозначность принятия решения отчасти может быть связана с ориентировкой не на практические рекомендации, а на санкции со стороны страховых компаний и других контролирующих органов. По данным ряда исследований, необоснованно длительная АБТ составляет около 10% среди различных ошибок АБТ. Результаты метаанализа эффективности АБТ различными АБП (β-лактамы, макролиды, респираторные фторхинолоны) в зависимости от длительности лечения (7 дней или более) показали, что не выявлено различий между группами в частоте выздоровления, эрадикации возбудителя, показателях летальности. Более того, проспективное обсервационное исследование результатов лечения больных тяжелой ВП (CURB-65 – 3–5 баллов) показало отсутствие значимых различий в исходах заболевания при 7-дневном и 14-дневном курсах АБТ.

При оценке результатов АБТ больных ВП «магическое» действие на врачей оказывают сохраняющаяся субфебрильная температура, астеническое состояние, а также неполное разрешение пневмонической инфильтрации в легких. Как правило, указанные факторы служат поводом для продолжения АБТ, к которой показаний уже нет. По современным рекомендациям, не следует продолжать (или менять) АБП после 7 дней лечения больных ВП при наличии субфебрильной температуры, аускультативных признаков (сгеритасио redux!), астении, увеличении СОЭ, нормализующейся в более поздние сроки, сохраняющейся инфильтрации в легких. Рентгенологические признаки ВП разрешаются медленнее клинических симптомов и лабораторных изменений, в связи с чем контрольная рентгенография, проводившаяся обычно через 7–10 дней лечения, не может использоваться в эти сроки для оценки эффективности АБТ. Длительность обратного развития пневмонии может различаться в широких пределах, но обычно составляет 3–4 нед и позволяет выявить нормальную картину или остаточные изменения в виде локальных участков уплотнения легочной ткани или деформации легочного рисунка.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretzki@mail.ru

Яковлев Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет), президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов

Карнаушкина Мария Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

С.В.Яковлев. Врач должен отдавать себе отчет в том, что основной целью АБТ является эрадикация патогенного микроорганизма, что обеспечивает регресс клинических признаков бактериальной инвазии (лихорадка и другие признаки синдрома системной воспалительной реакции, интоксикация), но не влияет на активность легочного воспаления. В то же время существуют ситуации, при которых длительность АБТ может превышать 7 дней (медленный клинический ответ на лечение, наличие легочной деструкции; пневмонии, вызванные *S. aureus*, *Legionella pneumophila*, *P. aeruginosa*).

Рентгенологическое разрешение пневмонии, как правило, отстает от клинического улучшения. В ситуациях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического регресса очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП. К факторам риска затяжного течения заболевания относятся: пожилой возраст, алкоголизм, наличие сопутствующей патологии (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.), тяжелое течение ВП, мультилобарная инфильтрация, высоковирулентные возбудители заболевания (*L. pneumophila*, *S. aureus*, грамотрицательные энтеробактерии). Важно оценить адекватность эмпирической АБТ (выбор АБП, режим дозирования), комплаентность больных (приверженность лечению) и исключить легочные и внелегочные инфекционные осложнения (эмпиема, легочная деструкция). В ряде случаев возникает необходимость в дифференциальной диагностике ВП затяжного течения с очагово-инфильтративным туберкулезом легких.

Л.И.Дворецкий. В заключение следует подчеркнуть, что для дальнейшего улучшения качества ведения больных ВП необходимы постоянное повышение врачебной компетентности, разумное следование практическим рекомендациям, конструктивное взаимодействие со смежными специалистами (рентгенолог, пульмонолог, микробиолог, клинический фармаколог и др.), участвующими в лечебно-диагностическом процессе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература/References

1. Welte T et al. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67 (1): 71–9.
2. Fine MJ et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275 (2): 134–41.
3. Taboada M et al. Ceftazidime versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia: individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71 (4): 862–70.

Leonid I. Dvoretzky – D. Sci. (Med.), Full Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretzki@mail.ru

Sergei V. Yakovlev – D. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Maria A. Karnauzhkina – D. Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-2920>