

Российское респираторное общество  
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии  
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

**Внебольничная пневмония у взрослых:  
практические рекомендации по диагностике,  
лечению и профилактике**

---

пособие для врачей

Москва, 2010 г.

**Коллектив авторов:****Чучалин А. Г.**

Академик РАМН, профессор, директор НИИ пульмонологии  
Федерального медико-биологического агентства России, глав-  
ный терапевт Минздравсоцразвития РФ

**Синопальников А. И.**

Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой  
пульмонологии Государственного института усовершенствована-  
ния врачей Министерства обороны РФ

**Козлов Р. С.**

Д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотера-  
пии Смоленской государственной медицинской академии

**Тюрин И. Е.**

Д.м.н. профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и  
медицинской физики Российской медицинской академии после-  
дипломного образования, главный специалист по лучевой диа-  
гностике Минздравсоцразвития РФ

**Рачина С. А.**

К.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии Смолен-  
ской государственной медицинской академии

**Список использованных сокращений:**

АМП	антимикробный препарат
АБТ	антибактериальный препарат
ВП	внебольничная пневмония
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВА	искусственная вентиляция легких
КИ	клиническое исследование
ЛС	лекарственное средство
ЛФ	лекарственная форма
НПВС	нестероидное противовоспалительное средство
ОИТ	отделение интенсивной терапии
ПРП	пенициллинорезистентный <i>S.pneumoniae</i>
ПЧП	пенициллиночувствительный <i>S.pneumoniae</i>
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких

**Список сокращений микроорганизмов**

<i>B. cepacia</i>	– <i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Candida spp.</i>	– род <i>Candida</i>
<i>C. pneumoniae</i>	– <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>	– род <i>Chlamydophila</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>	– семейство <i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Enterococcus spp.</i>	– род <i>Enterococcus</i>
<i>H. influenzae</i>	– <i>Haemophilus influenzae</i>
<i>K. pneumoniae</i>	– <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella spp.</i>	– род <i>Klebsiella</i>
<i>L. pneumophila</i>	– <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Legionella spp.</i>	– род <i>Legionella</i>
<i>M. catarrhalis</i>	– <i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>M. pneumoniae</i>	– <i>pneumoniae</i>
MSSA	– метициллиночувствительный <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSA	– метициллинорезистентный <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>	– род <i>Mycoplasma</i>
<i>Neisseria spp.</i>	– род <i>Neisseria</i>
<i>P. aeruginosa</i>	– <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>S. aureus</i>	– <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus spp.</i>	– род <i>Staphylococcus</i>
<i>S. pneumoniae</i>	– <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pyogenes</i>	– <i>Streptococcus pyogenes</i>

## Введение

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. К настоящему времени накоплено достаточно данных для выработки национальных рекомендаций по ведению больных с ВП. Основная цель клинических рекомендаций – улучшение диагностики и качества лечения больных с ВП в амбулаторной практике и стационаре.

Разработанные рекомендации адресованы, прежде всего, врачам-терапевтам и пульмонологам поликлиник и стационаров, реаниматологам, клиническим фармакологам, преподавателям медицинских ВУЗов, а также могут представлять интерес для врачей других специальностей. Клинические рекомендации могут служить основой разработки стандартов оказания медицинской помощи на федеральном и региональном уровнях.

В практических рекомендациях основное внимание уделено вопросам диагностики и антибактериальной терапии ВП у взрослых. В то же время за рамками рекомендаций оказались такие важные проблемы как ВП у пациентов с тяжелыми дефектами иммунитета (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания и др.), восстановительное лечение и реабилитация больных, перенесших ВП и др., которые, по мнению авторов, должны быть предметом отдельного обсуждения.

Авторы рекомендаций сделали попытку критически оценить обоснованность различных подходов к диагностике и лечению ВП с позиций доказательной медицины. С этой целью все представленные рекомендации были классифицированы в соответствии с уровнем доказательности. Данный подход выглядит строго обоснованным для разработки алгоритма по диагностике и обследованию пациентов с ВП. Вместе с тем возникли некоторые проблемы с определением уровней доказательности рекомендаций

по антибактериальной терапии. Очень сложно корректно применить деление на уровни доказательности в отношении выбора антибиотиков. Это связано с тем, что большинство рандомизированных клинических исследований антибиотиков проводятся до начала их широкого применения, когда уровень резистентности к ним минимальный. Кроме того, следует учитывать региональные особенности резистентности. Поэтому не всегда возможно распространять на Россию данные исследований, проведенных в других странах. Авторам представляется, что рекомендации по выбору антибиотиков должны основываться на мнении экспертов (*категория доказательств D*), но учитывать локальные данные об уровне антибиотикорезистентности.

Настоящие рекомендации являются результатом согласованного мнения экспертов, выработанного на основании тщательного анализа всех опубликованных за последние 15 лет исследований в этой области в отечественной и зарубежной литературе, включая многочисленные зарубежные рекомендации по ведению взрослых пациентов с ВП – рекомендации Британского торакального общества (BTS, 2004, 2009 гг.), Европейского респираторного общества (ERS, 2005 г.), согласительные рекомендации Американского общества инфекционных болезней и Американского торакального общества (IDSA/ATS, 2007 г.).

Первое издание согласительных национальных рекомендаций по ведению взрослых пациентов с ВП, подготовленное экспертами Российского респираторного общества, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, вышло в свет в 2003 г. Однако авторы рекомендаций отчетливо осознавали, что в силу стремительно меняющихся представлений о ВП (углубление и расширение современных представлений об эпидемиологии респираторных инфекций, появление новых методов диагностики и др.), необходи-

мо регулярно пересматривать и обновлять этот документ.

Второе издание, опубликованное в 2006 г., включало более подробное описание российских данных по эпидемиологии ВП, новые данные о резистентности ключевых респираторных возбудителей (*Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) в России, расширенные и дополненные разделы по этиологии, диагностике и антибактериальной терапии ВП, а также новые главы, посвященные анализу реальной практики лечения ВП в РФ.

Представляемое третье издание рекомендаций помимо традиционного обновления разделов по эпидемиологии ВП в РФ, антибиотикорезистентности наиболее актуальных возбудителей и практики ведения пациентов с ВП включает результаты исследований этиологии ВП в РФ у госпитализированных пациентов, анализ первой крупной вспышки легионеллеза в РФ. В настоящем издании существенно расширена и дополнена глава по ведению пациентов с “неразрешающейся” пневмонией, появились новые разделы, посвященные рентгенологической диагностике ВП.

### Категории доказательства для обоснования применения в клинических рекомендациях

Категория доказательства	Источник доказательства	Определение
А	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на хорошо спланированных рандомизированных исследованиях, проведенных на достаточном количестве пациентов, необходимом для получения достоверных результатов. Могут быть обоснованно рекомендованы для широкого применения.
В	Рандомизированные контролируемые исследования	Доказательства основаны на рандомизированных контролируемых исследованиях, однако количество включенных пациентов недостаточно для достоверного статистического анализа. Рекомендации могут быть распространены на ограниченную популяцию.
С	Нерандомизированные клинические исследования	Доказательства основаны на нерандомизированных клинических исследованиях или исследованиях, проведенных на ограниченном количестве пациентов.
Д	Мнение экспертов	Доказательства основаны на выработанном группой экспертов консенсусе по определенной проблеме.

## I. Эпидемиология

Внебольничная пневмония относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний. Согласно официальной статистике (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Росздрава), в 2006 г. в РФ было зарегистрировано 591493 случаев заболевания, что составило 4,14%; у лиц в возрасте > 18 лет заболеваемость составила 3,44%. Наиболее высокая заболеваемость пневмонией среди взрослых отмечена в Сибирском и Северо-Западном федеральных округах (4,18% и 3,69%, соответственно), наименьшая – в Центральном федеральном округе (3,07%).

Очевидно, однако, что эти цифры не отражают истинной заболеваемости ВП в России, которая согласно расчетам достигает 14-15%, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. человек. У отдельных категорий показатель заболеваемости ВП оказывается существенно выше общероссийских данных. Так, в частности, заболеваемость ВП среди военнослужащих, проходивших службу по призыву, в 2008 г. в среднем составила 29,6%.

Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость ВП у взрослых ( $\geq 18$  лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста она составляет 1-11,6%; в старших возрастных группах – 25-44%. В течение года общее число взрослых больных ( $\geq 18$  лет) ВП в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн. человек.

В США ежегодно диагностируется более 5 млн. случаев ВП, из которых более 1,2 млн. нуждаются в госпитализации. Из числа последних непосредственно от ВП умирают более 60 000 человек. Согласно данным Минздравсоцразвития РФ, в 2006 г. в нашей стране среди лиц в возрасте  $\geq 18$  лет от пневмонии умерло 38970 человек, что составило 27,3 на 100 тыс. населения.

Летальность при ВП оказывается наименьшей (1-3%) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний. Напротив, у пациентов старше 60 лет при наличии серьезной сопутствующей патологии (хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, заболевания почек и печени, сердечно-сосудистой системы и др.), а также в случаях тяжелого течения ВП (мультилобарная инфильтрация, вторичная бактериемия, частота дыхания > 30/мин, гипотензия, острая почечная недостаточность), этот показатель достигает 15-30%.

Анализ российских данных в отдельных регионах свидетельствует, что наиболее высокая смертность от ВП регистрируется у мужчин трудоспособного возраста.

Факторы риска летального исхода при ВП, включающие данные анамнеза, физического и лабораторного исследований представлены в таблице 1. Одним из типичных для нашей страны факторов риска летального исхода является также позднее обращение пациентов за медицинской помощью.

**Таблица 1. Вероятность летального исхода больных ВП в зависимости от данных анамнеза, физического обследования и лабораторных показателей [J.P. Metlay, M.J.Fine, 2003]**

Исследуемый критерий	Отношение шансов
Демография мужской пол	1,3 (1,2-1,4)
История настоящего заболевания переохлаждение	0,4 (0,2-0,7)
изменение психического статуса	2,0 (1,7-2,3)
одышка	2,9 (1,9-3,8)
Сопутствующие заболевания – хроническая сердечная недостаточность	2,4 (2,2-2,5)
– иммунодефицитные состояния	1,6 (1,3-1,8)
– сахарный диабет	1,2 (1,1-1,4)
– поражение коронарных сосудов	1,5 (1,3-1,6)
– онкологические заболевания	2,7 (2,5-2,9)
– неврологические заболевания	4,4 (3,8-4,9)
– заболевания почек	2,7 (2,5-2,9)
Физическое исследование – тахипноэ (ЧДД 28 в мин)	2,5 (2,2-2,8)
– гипотермия (t тела 37°C)	2,6 (2,1-3,2)
– гипотензия (СД 100 мм Hg)	5,4 (5,0-5,9)
Лабораторные исследования – азот мочевины крови (7,14 ммоль/л)	2,7 (2,3-3,0)
– лейкопения ( < 4 10 <sup>9</sup> /л)	5,1 (3,8-6,4)
– лейкоцитоз (10 10 <sup>9</sup> /л)	4,1 (3,5-4,8)
– гипоксемия (PaO <sub>2</sub> 50 мм Hg)	2,2 (1,8-2,7)
– наличие инфильтрации на рентгенограмме ОГК более чем в 1 доле	3,1 (1,9-5,1)

## II. Определение и классификация

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

Поскольку ВП – острое инфекционное заболевание, то определение «острая» перед диагнозом «пневмония» является излишним, тем более, что диагноз «хроническая пневмония» является патогенетически не обоснованным, а соответствующий термин – устаревшим.

В Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ-Х, 1992 г.) ВП четко обособлены от других очаговых воспалительных заболеваний легких неинфекционного происхождения. Так, из рубрики «Пневмония» исключены заболевания, вызываемые физическими (лучевой пневмонит) или химическими («бензиновая» пневмония) факторами, а также имеющие аллергическое («эозинофильная пневмония») или сосудистое (инфаркт легкого вследствие тромбоэмболии ветвей легочной артерии) происхождение. Воспалительные процессы в легких при ряде высококонтагиозных заболеваний, вызываемых облигатными патогенами бактериальной или вирусной природы, рассматриваются в рамках соответствующих нозологических форм (Ку-лихорадка, чума, брюшной тиф, корь, краснуха, грипп и др.) и также исключены из рубрики «Пневмония».

Не вызывает сомнений, что классификация, наиболее полно отражающая особенности течения пневмонии и позволяющая обосновать этиотропную терапию, должна быть построена по этиологическому принципу. Этот принцип положен в основу классификации пневмонии, представленной в МКБ-Х (табл. 2).

Однако недостаточная информативность и значительная

продолжительность традиционных микробиологических исследований (отсутствие у 20-30% пациентов продуктивного кашля, невозможность выделения внутриклеточных возбудителей при использовании стандартных диагностических подходов, идентификация возбудителя лишь спустя 48-72 ч с момента получения материала, трудности в разграничении «микроба-свидетеля» и «микроба-возбудителя», распространенная практика приема антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью) являются причиной отсутствия этиологического диагноза у 50-70% пациентов, что делает невозможным широкое практическое использование этиологической классификации ВП.

**Таблица 2. Классификация пневмонии в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (1992 г.)**

Рубрика	Нозологическая форма
J13	Пневмония, вызванная <i>Streptococcus pneumoniae</i>
J14	Пневмония, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i>
J15	Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках (исключены: пневмония, вызванная <i>Chlamydia</i> spp. – J16.0 и «болезнь легионеров» – A48.1)
J15.0	Пневмония, вызванная <i>Klebsiella pneumoniae</i>
J15.1	Пневмония, вызванная <i>Pseudomonas</i> spp.
J15.2	Пневмония, вызванная <i>Staphylococcus</i> spp.
J15.3	Пневмония, вызванная стрептококками группы В
J15.4	Пневмония, вызванная другими стрептококками
J15.5	Пневмония, вызванная <i>Escherichia coli</i>
J15.6	Пневмония, вызванная другими аэробными грамотрицательными бактериями
J15.7	Пневмония, вызванная <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
J15.8	Другие бактериальные пневмонии
J15.9	Бактериальная пневмония неуточненной этиологии

J16	Пневмония, вызванная возбудителями, не классифицированными в других рубриках (исключены: орнитоз – A70, пневмоцистная пневмония – B59)
J16.0	Пневмония, вызванная <i>Chlamydia</i> spp.
J16.8	Пневмония, вызванная другими установленными возбудителями
J17*	Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках
J17.0*	Пневмония при заболеваниях бактериальной природы, классифицированных в других рубриках (пневмония при: актиномикозе – A42.0, сибирской язве – A22.1, гонорее – A54.8, нокардиозе – A43.0, сальмонеллезе – A022.2, туляремии – A721.2, брюшном тифе – A031.), коклюше – A37.)
J17.1*	Пневмония при вирусных заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: цитомегаловирусной болезни – B25.0, кори – B05.2, краснухе – B06.8, ветряной оспе – B01.2)
J17.2*	Пневмония при микозах
J17.3*	Пневмония при паразитозах
J17.8*	Пневмония при заболеваниях, классифицированных в других рубриках (пневмония при: орнитозе – A70, Ку-лихорадке – A78, острой ревматической лихорадке – 100, спирохитозе – A69.8)
J18	Пневмония без уточнения возбудителя

\* Указаны пневмонии при заболеваниях, классифицированных в других рубриках и не входящие в рубрику «Пневмония»

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация, учитывающая условия, в которых развилось заболевание; при этом также предлагается учитывать особенности инфицирования легочной ткани и состояние иммунологической реактивности организма пациента (табл. 3). Подобный подход позволяет со значительной долей вероятности предсказать этиологию заболевания.

Таблица 3. Классификация пневмонии

[R.G. Wunderink, G.M. Mutlu, 2006; с изменениями]

Внебольничная пневмония	Нозокомиальная пневмония	Пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи
<p>I. Типичная (у пациентов с отсутствием выраженных нарушений иммунитета):</p> <p>а. бактериальная;</p> <p>б. вирусная;</p> <p>в. грибковая;</p> <p>г. микобактериальная;</p> <p>д. паразитарная.</p> <p>II. У пациентов с выраженными нарушениями иммунитета:</p> <p>а. синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД);</p> <p>б. прочие заболевания/патологические состояния.</p> <p>III. Аспирационная пневмония/абсцесс легкого.</p>	<p>I. Собственно нозокомиальная пневмония.</p> <p>II. Вентилятороассоциированная пневмония.</p> <p>III. Нозокомиальная пневмония у пациентов с выраженными нарушениями иммунитета:</p> <p>а. у реципиентов донорских органов;</p> <p>б. у пациентов, получающих цитостатическую терапию.</p>	<p>I. Пневмония у обитателей домов престарелых.</p> <p>II. Прочие категории пациентов:</p> <p>а. антибактериальная терапия в предшествующие 3 мес.;</p> <p>б. госпитализация (по любому поводу) в течение <math>\geq 2</math> суток в предшествующие 90 дней;</p> <p>в. пребывание в других учреждениях длительного ухода;</p> <p>г. хронический диализ в течение <math>\geq 30</math> суток;</p> <p>д. обработка раневой поверхности в домашних условиях;</p> <p>е. иммунодефицитные состояния/заболевания.</p>

С практической точки зрения наиболее значимым является подразделение пневмоний на внебольничные и нозокомиальные. Следует подчеркнуть, что такое подразделение никак не связано с тяжестью течения заболевания, основным критерием разграничения является то окружение, в котором развилась пневмония.

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. По условиям возникновения их можно рассматривать как внебольничные, однако они, как правило, отличаются от последних структурой возбудителей и профилем их антибиотикорезистентности.

Под ВП следует понимать *острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях – то есть вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения  $\geq 14$  суток, – 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.*

### III. Патогенез

Противоинфекционную защиту нижних отделов дыхательных путей осуществляют механические факторы (аэродинамическая фильтрация, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чихание, колебательные движения ресничек мерцательного эпителия), а также механизмы неспецифического и специфического иммунитета. Причинами развития воспалительной реакции могут быть как снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, так и массивность дозы микроорганизмов и/или их повышенная вирулентность.

Можно выделить четыре патогенетических механизма, с разной частотой обуславливающих развитие ВП:



аспирация секрета ротоглотки;  
 вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;  
 гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит с поражением трикуспидального клапана, септический тромбофлебит);  
 непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов (например, при абсцессе печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

Необходимо отметить, что основными являются первые два из вышеперечисленных механизмов.

Аспирация содержимого ротоглотки – главный путь инфицирования респираторных отделов легких и основной патогенетический механизм развития ВП. В нормальных условиях ряд микроорганизмов, например *Streptococcus pneumoniae*, могут колонизировать ротоглотку, но нижние отделы дыхательных путей при этом остаются стерильными. Микроаспирация секрета ротоглотки – физиологический феномен, наблюдающийся практически у половины здоровых лиц, преимущественно во время сна. Однако кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают элиминацию инфицированного секрета из нижних отделов дыхательных путей и их стерильность.

При повреждении механизмов «самоочищения» трахеобронхиального дерева, например, при вирусной респираторной инфекции, когда нарушается функция ресничек эпителия бронхов и снижается фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, создаются благоприятные условия для развития ВП. В отдельных случаях самостоятельным патогенетическим фактором могут быть массивность дозы микроорганизмов или проникновение в

респираторные отделы легких даже единичных высоковирулентных микроорганизмов.

Ингаляция микробного аэрозоля – менее часто наблюдающийся путь развития ВП. Он играет основную роль при инфицировании нижних отделов дыхательных путей облигатными возбудителями, например *Legionella* spp. Еще меньшее значение (по частоте встречаемости) имеет гематогенное (например, *Staphylococcus* spp.) и прямое распространение возбудителя из очага инфекции.

С учетом описанных особенностей патогенеза ВП очевидно, что ее этиология в подавляющем большинстве случаев связана с микрофлорой верхних отделов дыхательных путей, состав которой зависит от внешней среды, возраста пациента и общего состояния здоровья.

#### IV. Этиология

Этиология ВП непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. Из многочисленных микроорганизмов лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при попадании в нижние отделы дыхательных путей вызывать воспалительную реакцию. К числу таких возбудителей следует, прежде всего, отнести пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) – 30-50% случаев заболевания.

Существенное значение в этиологии ВП имеют так называемые атипичные микроорганизмы, на долю которых в сумме приходится от 8 до 30% случаев заболевания:

*Chlamydia pneumoniae*

*Mycoplasma pneumoniae*

*Legionella pneumophila*.

К редким (3-5%) возбудителям ВП относятся:

*Haemophilus influenzae*

*Staphylococcus aureus*

*Klebsiella pneumoniae*, еще реже – другие энтеробактерии.

В очень редких случаях ВП может вызывать *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, при наличии бронхоэктазов).

Важно подчеркнуть, что нередко у взрослых пациентов, переносящих ВП, выявляется смешанная или ко-инфекция. Так, например, едва ли не у каждого второго больного с пневмококковой этиологией заболевания одновременно удается обнаружить серологические признаки активной микоплазменной или хламидийной инфекций.

Среди других возбудителей ВП нередко упоминаются респираторные вирусы (вирусы гриппа типа А и В, парагриппа, аденовируса и респираторный синцитиальный вирус), но в действи-

тельности они нечасто вызывают непосредственное поражение респираторных отделов легких. Вирусные респираторные инфекции и, прежде всего, эпидемический грипп, безусловно, рассматриваются как ведущий фактор риска воспаления 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. С этой точки зрения представляется не вполне удачным распространенный термин «вирусно-бактериальная пневмония», поскольку собственно бактериальная пневмония качественно отличается от чаще всего интерстициального вирусного поражения легких.

Следует помнить о том, что ВП может быть связана с новыми, ранее неизвестными возбудителями, вызывающими вспышки заболевания. К выявленным в последние годы возбудителям ВП можно отнести ТОРС-ассоциированный коронавирус, вирус птичьего гриппа, метапневмовирус.

Для некоторых микроорганизмов нехарактерно развитие бронхолегочного воспаления. Их выделение из мокроты, скорее всего, свидетельствует о контаминации материала флорой верхних отделов дыхательных путей, а не об этиологической значимости этих микробов. К таким микроорганизмам относятся:

*Streptococcus viridans*

*Staphylococcus epidermidis* и другие коагулазанегативные стафилококки

*Enterococcus spp.*

*Neisseria spp.*

*Candida spp.*

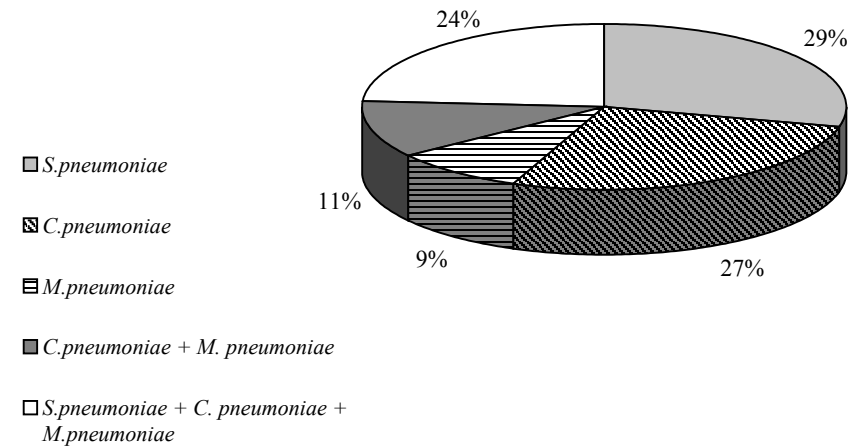
**Таблица 4. Этиология ВП в зависимости от тяжести заболевания (в %) [L. Mandell и соавт., 2000]**

Микроорганизмы	Амбулаторные пациенты	Госпитализированные пациенты	
		В терапевтическое отделение	В ОИТ
<i>S. pneumoniae</i>	5	17,3	21
<i>H. influenzae</i>	2,3	6,6	-
<i>S. aureus</i>	-	2,9	7,4
<i>M. pneumoniae</i>	24	13,7	-
<i>C. pneumoniae</i>	-	10,1	-
<i>L. pneumophila</i>	-	1,3	5,8
Грамотрицательные аэробные бактерии	-	4,1	8,8
Этиология не установлена	48	Нет данных	35,6

Этиологическая структура ВП может различаться в зависимости от возраста больных, тяжести заболевания, наличия сопутствующей патологии. У пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение, в этиологии ВП преобладают пневмококки, на долю *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* суммарно приходится около 25%. Напротив, последние не имеют существенного значения в этиологии тяжелой ВП, требующей лечения в отделении интенсивной терапии (ОИТ); в то же время у этой категории больных возрастает роль *Legionella* spp., а также *S. aureus* и грамотрицательных энтеробактерий (табл. 4).

Ключевыми возбудителями ВП у пациентов молодого возраста без сопутствующих заболеваний (военнослужащие) при нетяжелом течении заболевания в одном из российских исследований являлись пневмококки, «атипичные» микроорганизмы и их сочетания (рис. 1).

**Рисунок 1. Этиология ВП у пациентов молодого возраста [И.А.Гучев, А.Л.Раков, А.И.Синопальников, 2003]**



В другом российском исследовании изучалась структура бактериальных возбудителей ВП у взрослых пациентов, госпитализированных в многопрофильные стационары с использованием стандартных бактериологических методов и ПЦР (для выявления ДНК *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *L. pneumophila*). Материалом для исследования служили респираторные образцы (мокрота, БАЛ), у пациентов с тяжелой ВП дополнительно исследовалась кровь, фатальной – аутопсийный материал.

Этиологический диагноз был установлен в 42,7% случаев, наиболее часто выявлялись *M.pneumoniae*, *H.influenzae* и *S.pneumoniae*, на их долю (в виде монокультуры и ассоциаций) приходилось 77,9% случаев пневмонии установленной этиологии. Структура возбудителей ВП с учетом степени тяжести представлена на рисунках 2, 3.

Рисунок 2. Структура возбудителей нетяжелой ВП у взрослых госпитализированных пациентов (% , n=109) [С.А. Рачина и соавт, 2010]

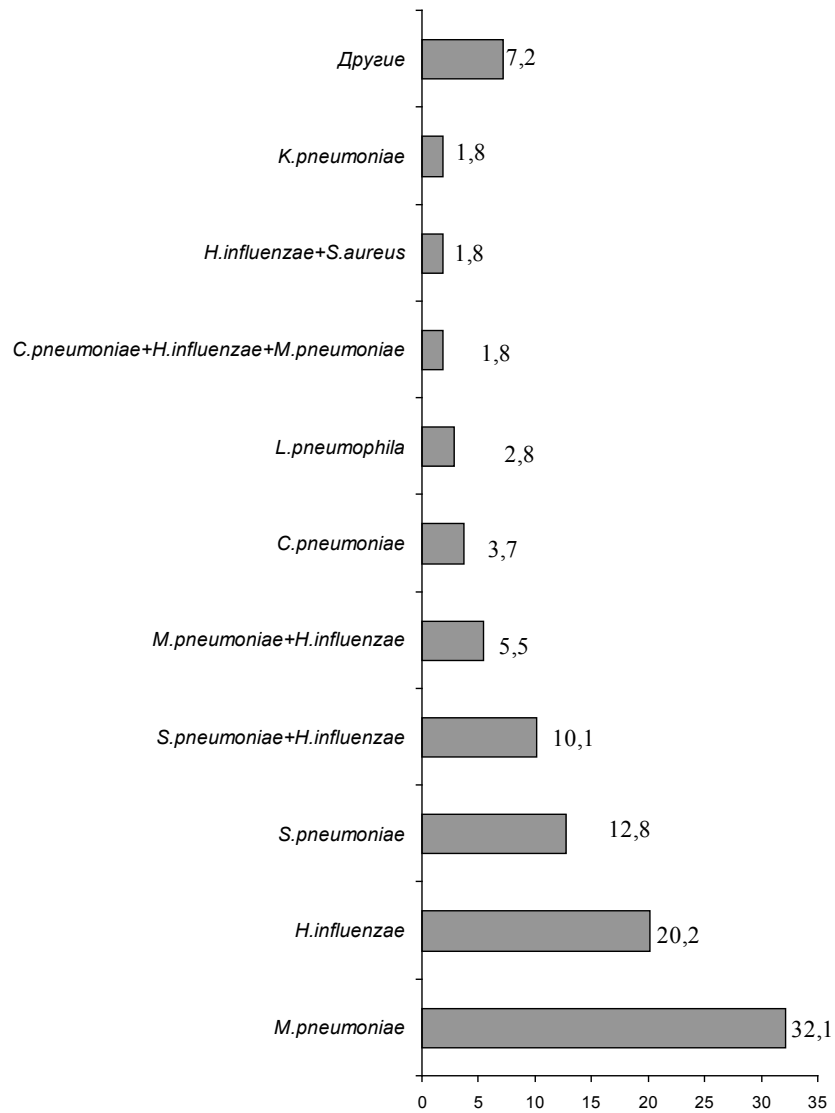
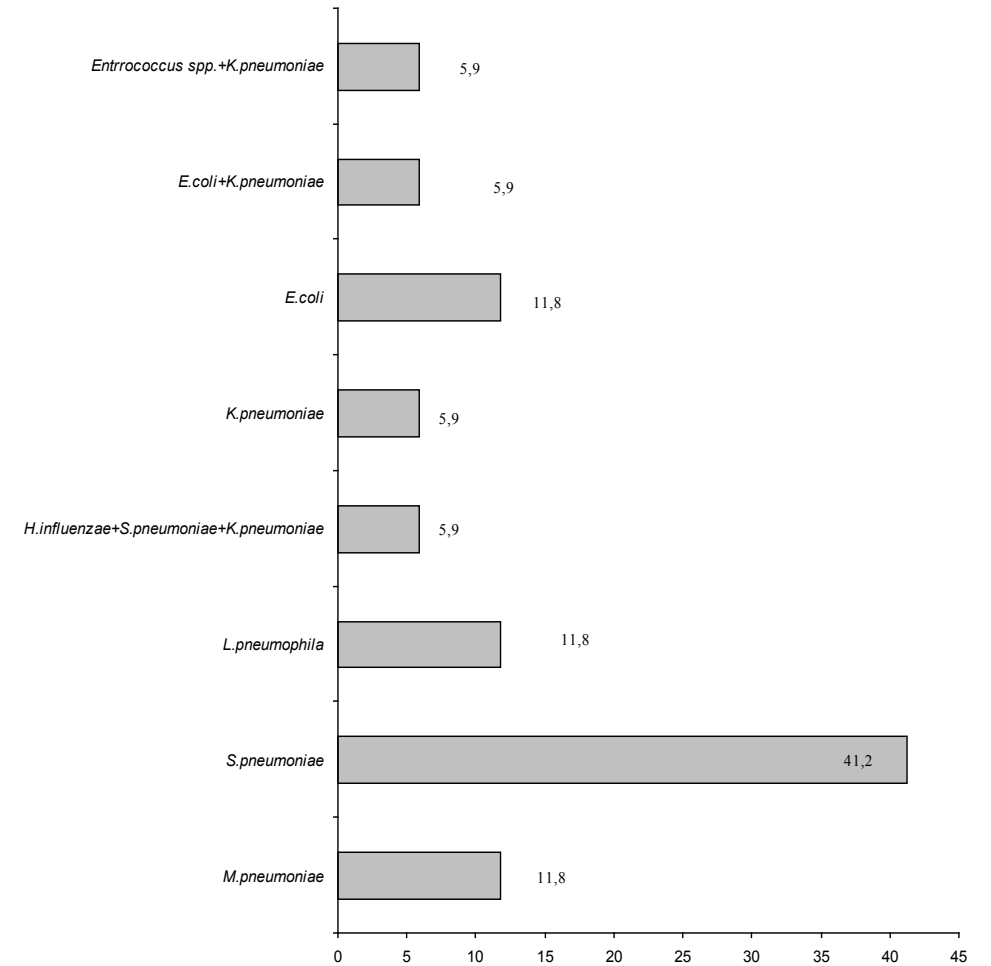


Рисунок 3. Структура возбудителей тяжелой ВП у взрослых госпитализированных пациентов (% , n=17) [С.А. Рачина и соавт, 2010]



Летальность при ВП в зависимости от возбудителя представлена в табл. 5. Наиболее высокая летальность наблюдается при ВП, вызванной *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *S. aureus*, *K. pneumoniae*.

В ходе пилотного российского исследования этиологии фатальных ВП (материалом для исследования служил аутопсийный материал) 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 г.].

Таблица 5. Летальность при ВП [М. J. Fine с соавт., 1996, с изменениями]

Возбудитель	Летальность, %
<i>S. pneumoniae</i>	12,3
<i>H. influenzae</i>	7,4
<i>M. pneumoniae</i>	1,4
<i>Legionella</i> spp.	14,7
<i>S. aureus</i>	31,8
<i>K. pneumoniae</i>	35,7
<i>C. pneumoniae</i>	9,8

С практических позиций целесообразно выделять группы больных ВП с учетом сопутствующей патологии (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, диффузные заболевания печени, почек с нарушениями их функции, хронический алкоголизм и др.), предшествующей антибактериальной терапии (прием системных антибиотиков в течение  $\geq 2$  последовательных дней за последние 3 мес) и тяжести течения заболевания. Между этими группами могут наблюдаться различия не только в этиологической структуре,

распространенности лекарственноустойчивых штаммов известных видов возбудителей, но и в прогнозе (табл. 6).

Таблица 6. Группы больных ВП и вероятные возбудители заболевания

Характеристика пациентов	Место лечения	Вероятные возбудители
<i>ВП нетяжелого течения у лиц без сопутствующих заболеваний, не принимавших в последние 3 мес. АМП</i>	Возможность лечения в амбулаторных условиях (с медицинских позиций)	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>
<i>ВП нетяжелого течения у лиц с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими в последние 3 мес. АМП</i>	Возможность лечения в амбулаторных условиях (с медицинских позиций)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae
<i>ВП нетяжелого течения</i>	Лечение в условиях стационара: отделение общего профиля	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae
<i>ВП тяжелого течения</i>	Лечение в условиях стационара: отделение интенсивной терапии	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> Enterobacteriaceae

## V. Резистентность основных возбудителей к АМП

### *S. pneumoniae*

Важной проблемой в настоящее время является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину. В некоторых странах устойчивость пневмококков к пенициллину достигает 60%, причем многие из них обладают резистентностью к трем и более классам антибиотиков. Такие штаммы пневмококков называют полирезистентными.

Резистентность пневмококков к пенициллину обычно сочетается с устойчивостью к цефалоспорином I-II поколений, тетрациклинам, ко-тримоксазолу. В то же время сохраняют активность цефалоспорины III-IV поколений (кроме цефтазидима), респираторные фторхинолоны, ванкомицин и линезолид.

Данные мониторинга резистентности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ в рамках многоцентрового исследования ПеГАС-III представлены в таблице 7. Как показывает исследование, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину в нашей стране остается стабильным и не превышает 10%, при этом в большинстве случаев выявляются умереннорезистентные штаммы. Все пенициллинорезистентные пневмококки (ПРП) сохраняют чувствительность к амоксициллину и амоксициллину/клавуланату, резистентность к цефтриаксону составляет 2,8%.

Устойчивость *S. pneumoniae* к макролидам не превышает 10%, однако в динамике отмечается некоторое увеличение доли нечувствительных к макролидам штаммов пневмококков, а также рост их устойчивости к клиндамицину, что может свидетельствовать о смене в РФ преобладающего фенотипа резистентности в пользу более широкого распространения механизма модификации мишени действия – метилирования рибосом (MLS-фенотип).

Высокую активность в отношении *S. pneumoniae* сохраняют респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин,

Таблица 7. Динамика резистентности *S. pneumoniae* к АМП в РФ [по данным многоцентрового исследования ПеГАС I-III, 1999 – 2009 гг.]

Антибиотик	У/Р, %	Р, %	У/Р, %	Р, %	У/Р, %	Р, %
	1999-2003 гг. (n=791)		2004-2005 гг. (n=913)		2006-2009 гг. (n=715)	
Пенициллин	7,8	1,9	6,9	1,2	9,1	2,1
Амоксициллин	0	0,1	0	0,3	0,4	0
Амоксициллин/ клавуланат	0	0	0	0,3	0,4	0
Цефтриаксон/ цефотаксим	1,4	0,4	0,9	1,1	0,4	0,6
Цефиксим	-	-	-	-	2,2	4,6
Цефтибутен	-	-	-	-	6,2	6,7
Эртапенем	-	-	-	-	0	0
Эритромицин	0,1	8,1	0,2	6,4	1,0	3,6
Азитромицин	0,5	7,6	0,2	6,2	0,9	6,4
Кларитромицин	0,5	7,5	0,3	6,1	1,6	5,7
Джозамицин	-	-	-	-	1,1	4,1
Мидекамицина ацетат	0,5	3,3	0,4	3,9	0,6	6,0
Спирамицин	1,0	1,0	0,9	3,6	1,0	5,3
Клиндамицин	0,1	2,8	0	3,6	0,2	4,3
Левифлоксацин	0	0	0	0,1	0	0
Моксифлоксацин	0,3	0	0,1	0	0	0
Гемифлоксацин	-	-	-	-	0	0
Ципрофлоксацин	-	-	-	-	6,4	1,4
Тетрациклин	2,4	24,9	4,8	24,8	3,1	21,5
Ко-тримоксазол	26,3	5,4	29,1	11,8	22,4	16,6
Хлорамфеникол	0	7,7	0	5,9	0	7,1
Ванкомицин	0	0	0	0	0	0

Примечание: У/Р – умеренно резистентные штаммы, Р – резистентные штаммы

гемифлоксацин), ванкомицин, эртапенем.

Следует отметить сохраняющийся высокий уровень устойчивости пневмококков к тетрациклину и ко-тримоксазолу несмотря на существенное сокращение их использования при респираторных инфекциях в амбулаторной практике.

### ***H. influenzae***

Основной механизм резистентности *H. influenzae* связан с продукцией  $\beta$ -лактамаз, гидролизующих аминокпенициллины. Однако, как показывает исследование ПеГАС-II, уровень устойчивости к аминокпенициллинам среди клинических штаммов *H. influenzae* в РФ в 2003-2005 гг. составлял 5,4%. Не было выявлено штаммов, устойчивых к амоксицилину/клавуланату, цефалоспорином III поколения (цефтриаксон), карбапенемам, фторхинолонам (табл. 8). Резистентность к тетрациклину составила 5,0%. Наиболее высокий уровень устойчивости *H. influenzae* отмечался к ко-тримоксазолу (29,8% нечувствительных штаммов).

### **Таблица 8. Резистентность *H. influenzae* к АМП в РФ**

[по данным многоцентрового исследования ПеГАС II, 2004-2005 гг., n=258]

Антибиотик	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	4,6	0,8
Амоксициллин/клавуланат	0	0
Цефотаксим	0	0
Имипенем	0	0
Ципрофлоксацин	0	0
Левифлоксацин	0	0
Моксифлоксацин	0	0
Тетрациклин	2,7	2,3
Ко-тримоксазол	17,4	12,4
Хлорамфеникол	4,3	0,4

*Примечание:* У/Р- умереннорезистентные, Р-резистентные

## **VI. Клинические и рентгенологические симптомы и признаки**

### **Клиническая диагностика**

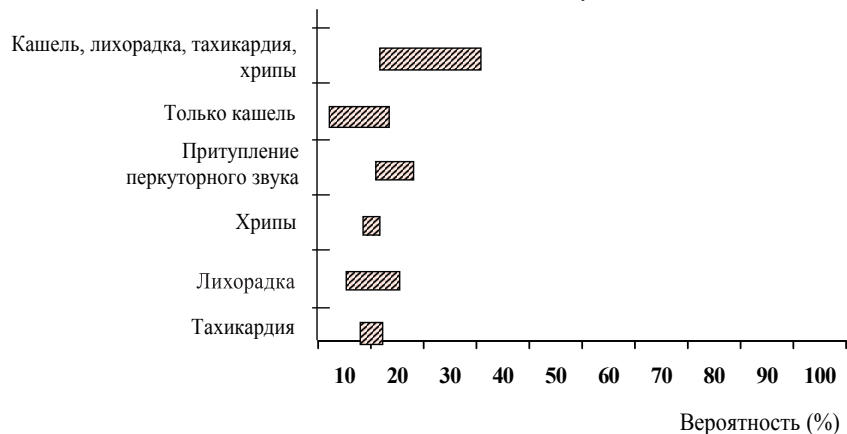
В общем виде ключевые клинические признаки и симптомы ВП могут быть сформулированы следующим образом:

- В большинстве случаев, основываясь на анализе клинической картины заболевания, не удастся с определенностью высказать о вероятной этиологии ВП. В связи с этим разделение ВП на «типичную» (например, пневмококковую) и «атипичную» (микоплазменную или хламидийную) лишено особого клинического значения.
- Такие признаки ВП, как начало с острой лихорадки, боль в грудной клетке и т.д. могут отсутствовать, особенно у ослабленных пациентов и пожилых. Примерно у 25% пациентов старше 65 лет отсутствует лихорадка, лейкоцитоз отмечается лишь у 50-70%, а клиническая симптоматика может быть представлена утомляемостью, слабостью, тошнотой, анорексией, болями в животе, нарушением сознания. Нередко ВП «дебютирует» симптомами декомпенсации сопутствующих заболеваний.
- Поздняя диагностика и задержка с началом антибактериальной терапии
- (более 4 ч) у госпитализированных пациентов обуславливают худший прогноз заболевания.
- Плевральный выпот, как правило, ограниченный, осложняет течение ВП в 10-25% случаев и не имеет особого значения в предсказании этиологии заболевания.

Подозрение на пневмонию должно возникать при наличии у больного лихорадки в сочетании с жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке. Больные, переносящие пневмонию, часто жалуются на немотивированную слабость, утомляемость, сильное потоотделение по ночам.

Информация, получаемая при физическом обследовании пациента, зависит от многих факторов, включая степень тяжести заболевания, распространенность пневмонической инфильтрации, возраст, наличие сопутствующих заболеваний. Классическими объективными признаками ВП являются укорочение (тупость) перкуторного звука над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания. Впрочем, у части пациентов объективные признаки ВП могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе (примерно у 20% больных). Диагностическая ценность данных анамнеза и физического обследования представлена на рис. 4.

**Рисунок 4. Вероятность диагностики ВП по данным клинического обследования [J.P.Metlay, M.J.Fine, 2003]**



### Рентгенодиагностика

Рентгенологическое исследование больных с известной или предполагаемой пневмонией направлено на выявление признаков воспалительного процесса в легких и возможных его осложнений, а также оценку их динамики под влиянием выбранного лечения. Большое значение имеет дифференциальная диагности-

ка выявленных в легких изменений с другими патологическими процессами, имеющими сходные с пневмонией клинические проявления.

Лучевое исследование больных пневмонией 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. Рентгенокопия в настоящее время не является обязательной и, тем более, первичной методикой рентгенологического исследования больных пневмоний.

Рентгенологическое исследование проводится в начале заболевания и не ранее чем через 14 дней после начала антибактериального лечения. Рентгенологическое исследование может быть выполнено и в более ранние сроки при возникновении осложнений или существенном изменении клинической картины заболевания.

Выявление воспалительных изменений в легочной ткани зависит от вида используемой методики рентгеновского исследования и правильности ее выполнения. Наиболее информативной методикой является компьютерная томография (КТ). Показаниями к ее применению являются:

1. У пациента с очевидной клинической симптоматикой пневмонии изменения в легких на рентгеновских снимках (флюорограммах) отсутствуют или имеют косвенный характер (например, изменение легочного рисунка).
2. При рентгенологическом исследовании больного с предполагаемой по клиническим данным пневмонией выявлены нетипичные для этого заболевания изменения.
3. а) Рецидивирующая пневмония, при которой инфиль-



тративные изменения возникают в той же доле (сегменте), что и в предшествующем эпизоде заболевания, или б) 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 или другое заболевание легкого.

Основным рентгенологическим признаком пневмонии является локальное уплотнение (затенение, инфильтрация) легочной ткани, на фоне клинических симптомов острого воспалительного заболевания легких. При отсутствии симптома уплотнения легочной ткани рентгенологическое заключение о наличии пневмонии является неправомерным. Изменения легочного рисунка без инфильтрации легочной ткани возникают при других заболеваниях, чаще в результате нарушений легочного кровообращения в ответ на интоксикацию и нарушение баланса внесосудистой жидкости в легком, но сами по себе не являются признаком пневмонии, в том числе и интерстициальной.

Основными видами пневмонических изменений при рентгенологическом исследовании являются: плевропневмония, бронхопневмония, интерстициальная пневмония. Рентгенологическая картина внебольничной пневмонии не имеет корреляции с этиологией пневмонии, степенью тяжести ее клинического течения или не позволяет определить прогноз заболевания. Частные особенности рентгеновской картины пневмонии не следует использовать для определения этиологии пневмонии.

Наиболее частыми осложнениями пневмонии, выявляемыми при рентгеновском исследовании, являются экссудативный плеврит и абсцесс. В распознавании плеврального выпота основное значение имеет полипозиционная рентгеноскопия и УЗИ. Для выявления признаков нагноения целесообразно применение КТ

или рентгенографии в динамике.

Длительность обратного развития пневмонии может различаться в широких пределах, но обычно составляет 3-6 недель. Рентгенологические проявления разрешающейся пневмонии сохраняются более длительное время, чем клинические симптомы и не являются основанием для продолжения или прекращения лечения. Контрольное рентгенологическое исследование при благоприятном клиническом течении заболевания целесообразно проводить не ранее чем через две недели от начала лечения. Целью рентгенографии в этих случаях является выявление центрального рака и туберкулеза легких, протекающих под маской пневмонии.

## VII. Лабораторная диагностика и дополнительные методы исследования

Данные *клинического анализа крови* не позволяют высказать о потенциальном возбудителе ВП. Однако лейкоцитоз более  $10-12 \times 10^9/\text{л}$  указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции; лейкопения ниже  $3 \times 10^9/\text{л}$  или лейкоцитоз выше  $25 \times 10^9/\text{л}$  являются неблагоприятными прогностическими признаками.

*Биохимические анализы крови* (функциональные тесты печени, почек, гликемия и др.) не дают какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на поражение ряда органов/систем, что имеет прогностическое значение, а также оказывает влияние на выбор ЛС и/или режимов их применения.

У пациентов с явлениями дыхательной недостаточности, обусловленной распространенной пневмонической инфильтрацией, массивным плевральным выпотом, развитием ВП на фоне ХОБЛ, и при сатурации крови кислородом  $<90\%$  необходимо определение *газов артериальной крови*. Гипоксемия со снижени-

ем уровня  $pO_2$  ниже 60 мм рт. ст. (при дыхании комнатным воздухом) является прогностически неблагоприятным признаком, указывает на необходимость помещения больного в ОИТ и является показанием к кислородотерапии. Распространенная в нашей стране практика исследования газов в капиллярной крови имеет относительную диагностическую ценность, плохую воспроизводимость и зачастую не соответствует результатам исследования артериальной крови.

*Результативность микробиологической диагностики* во многом зависит от своевременности и правильности забора клинического материала. Наиболее часто исследуемым материалом является мокрота, получаемая при откашливании. Правила получения, хранения и транспортировки свободно отделяемой мокроты представлены в *Приложении 1*.

Первым этапом микробиологического исследования является окраска мазка мокроты по Граму. При наличии менее 25 полиморфноядерных лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток (при просмотре не менее 10 полей зрения при увеличении  $\times 100$ ), культуральное исследование образца нецелесообразно, так как в этом случае изучаемый материал, скорее всего, 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*) может служить ориентиром для выбора антибактериальной терапии.

Интерпретация результатов бактериоскопии и культурального исследования мокроты должна проводиться с учетом клинических данных.

Пациентам с тяжелой ВП следует до начала антибактериальной терапии получить кровь для культурального исследования (про-

изводится взятие 2 образцов венозной крови из 2 разных вен). Общие правила получения крови для бактериологического исследования представлены в *Приложении 1*.

Однако, несмотря на важность получения лабораторного материала (мокрота, кровь) до назначения антибиотиков, микробиологическое исследование не должно служить причиной задержки антибактериальной терапии. В первую очередь это относится к пациентам с тяжелым течением заболевания.

*Серологическая диагностика* инфекций, вызванных *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *Legionella* spp. не рассматривается в ряду обязательных методов исследования, поскольку, с учетом повторного взятия сыворотки крови в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции (через несколько недель от начала заболевания), это не клинический, а эпидемиологический уровень диагностики. Кроме того, многие коммерческие тест-системы, доступные для диагностики указанных выше инфекций, характеризуются низкой воспроизводимостью результатов.

*Определение антигенов.* В настоящее время получили распространение иммунохроматографические тесты с определением в моче антигенов

*L. pneumophila* (серогруппа I) и *S. pneumoniae* в моче. По данным эпидемиологических исследований на долю

*L. pneumophila* серогруппы I приходится 80-95% случаев внебольничного легионеллеза. Чувствительность теста варьирует от 70 до 90%, специфичность выявления *L. pneumophila* серогруппы I достигает 99%. Ввиду отсутствия крупномасштабных исследований распространенности *L. pneumophila* как возбудителя ВП в РФ, целесообразность рутинного использования данного экспресс-теста у госпитализированных больных ВП остается неясной. Показанием для его выполнения могут являться тяжелое течение заболевания, известные факторы риска легионеллезной пневмонии (например, недавнее путешествие), неэффективность стартовой АБТ

$\beta$ -лактамами антибиотиками при условии их адекватного выбора. Следует иметь в виду, что отрицательный тест не исключает диагноза легионеллезной пневмонии, так как он не валидирован для выявления *L. pneumophila* других серогрупп и легионелл других видов.

Пневмококковый экспресс-тест продемонстрировал приемлемую чувствительность (50-80%) и достаточно высокую специфичность (>90%) при ВП у взрослых. Его использование наиболее перспективно при невозможности получения качественного образца мокроты, у пациентов, уже получающих системную АБТ, поскольку предшествующий прием антибиотиков существенно снижает информативность культурального исследования.

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

*Полимеразная цепная реакция* (ПЦР). Этот метод является перспективным для диагностики таких бактериальных возбудителей ВП, как *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *L. pneumophila*. Однако место ПЦР в этиологической диагностике ВП окончательно не определено, так как доступные тест-системы нуждаются в валидации, а данные о влиянии рутинного использования ПЦР в этиологической диагностике ВП на исход лечения ограничены.

При наличии плеврального выпота и условий безопасного проведения плевральной пункции (визуализация на латерограмме свободно смещаемой жидкости с толщиной слоя > 1,0 см) исследование плевральной жидкости должно предполагать подсчет лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, определение рН, активности ЛДГ, содержания белка, бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму и другими методами с целью выявления микобактерий, посев на аэробы, анаэробы и микобактерии.

*Инвазивные методы диагностики.* Фибробронхоскопия с количественной оценкой микробной обсемененности полученного мате-

риала («защищенная» браш-биопсия, бронхоальвеолярный лаваж) или другие методы инвазивной диагностики (транстрахеальная аспирация, трансторакальная биопсия и др.) рекомендуются только при подозрении на туберкулез легких при отсутствии продуктивного кашля, «обструктивной пневмонии» на почве бронхогенной карциномы, аспирированного инородного тела бронха и т. д.

В последние годы у госпитализированных пациентов с целью дифференциальной диагностики ВП от других инфекций нижних дыхательных путей и определения тяжести состояния все большее внимание привлекает исследование сывороточного уровня

С-реактивного белка и прокальцитонина. Показано, что наиболее высокая концентрация С-реактивного белка отмечается у пациентов с тяжелой пневмококковой или легионеллезной пневмонией. Уровень прокальцитонина, по разным данным, также коррелирует с тяжестью состояния пациентов с ВП и может быть предиктором развития осложнений и неблагоприятного исхода. Однако вопрос о целесообразности использования вышеуказанных тестов в рутинной практике при ВП окончательно не решен.

## VIII. Критерии диагноза

Диагноз ВП является определенным (*категория доказательств А*) при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух клинических признаков из числа следующих: а) острая лихорадка в начале заболевания ( $t^{\circ} > 38,0^{\circ}\text{C}$ ); б) кашель с мокротой; в) физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука); г) лейкоцитоз  $> 10 \times 10^9/\text{л}$  и/или палочкоядерный сдвиг (> 10%). В этой связи следует по возможности стремиться к клинико-

рентгенологическому подтверждению диагноза ВП. При этом необходимо учитывать и вероятность известных синдромосходных заболеваний/патологических состояний.

Отсутствие или недоступность рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких (рентгенография или крупнокадровая флюорография органов грудной клетки) делает диагноз ВП неточным/неопределенным (*категория доказательств А*). При этом диагноз заболевания основывается на учете данных эпидемиологического анамнеза, жалоб и соответствующих локальных симптомов.

Если при обследовании пациента с лихорадкой, жалобами на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке рентгенологическое исследование оказывается недоступным и отсутствует соответствующая локальная симптоматика (укорочение/тупость перкуторного звука над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или инспираторной крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания), то предположение о ВП становится **маловероятным** (*категория доказательств А*).

Диагностика ВП, основывающаяся на результатах физического и рентгенологического обследования, может быть приравнена лишь к синдромному диагнозу; нозологическим же он становится после определения возбудителя заболевания.

Определенную помощь для прогнозирования этиологии ВП может оказать тщательное изучение эпидемиологического анамнеза (*категории доказательств В и С*) – см. таблицу 9.

Необходимо также учитывать и особенности клинического течения ВП в зависимости от ее этиологии (*категории доказательств В и С*). Так, для пневмококковой ВП характерны острое начало, высокая лихорадка, боли в грудной клетке; для легионеллезной – диарея, неврологическая симптоматика, тяжелое течение заболевания, нарушения функции печени; для микоплазменной – мышечные и головные боли, симптомы инфекции верхних дыхательных путей.

**Таблица 9. Эпидемиология и факторы риска развития ВП известной этиологии**

Условия возникновения	Вероятные возбудители
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, аэробные грам (-) бактерии (чаще – <i>K. pneumoniae</i> )
ХОБЛ/курение	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella spp.</i>
Декомпенсированный сахарный диабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Несанированная полость рта	Анаэробы
Эпидемия гриппа	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i>
Предполагаемая массивная аспирация	Анаэробы
Развитие ВП на фоне бронхоэктазов, муковисцидоза	<i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенные наркоманы	<i>S. aureus</i> , анаэробы
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды	<i>L. pneumophila</i>
Вспышка заболевания в закрытом организованном коллективе (например, школьники, военнослужащие)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>

Несмотря на то, что в отдельных случаях прослеживается связь между возбудителем ВП и ее клиническими и рентгенологически-

ми проявлениями, особенности клинико-рентгенологического течения ВП не могут считаться адекватными предикторами этиологии заболевания (*категория доказательств В*). При этом конкретные клинические проявления чаще связываются не с биологией возбудителя, а с такими факторами макроорганизма, как возраст, наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний (*категория доказательств В*). В этой связи разделение ВП на «типичную» (вызываемую, прежде всего *S. pneumoniae*,) и «атипичную» (обусловленную *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) лишено особого клинического смысла.

Для установления этиологии ВП проводится бактериоскопия окрашенного по Граму мазка мокроты и культуральное исследование мокроты. Такое исследование является обязательным в стационаре и необязательным в амбулаторных условиях. Однако, ввиду ограниченной чувствительности методов бактериологического исследования, этиологию ВП не удается установить в 25-60% случаев (*категории доказательств В и С*).

Следует помнить, что никакие диагностические исследования не должны быть причиной задержки с началом антибактериальной терапии (*категория доказательств В*).

## IX. Характеристика основных классов АМП

Природная активность АМП в отношении возбудителей ВП представлена в таблице 10.

### β-Лактамные антибиотики

β-Лактамным антибиотикам принадлежит важная роль в лечении пациентов с ВП, 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 резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину, β-лактамы сохраняют высокую клиническую эффективность при ВП, вызванной ПРП. В большинстве исследований у пациентов без тяжелых нарушений иммунитета не установлено связи между резистентностью к пенициллину и худшими исходами лечения ВП.

Наибольшее значение при терапии ВП у амбулаторных пациентов имеют амоксициллин и его комбинации с ингибиторами β-лактамаз – амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам.

Амоксициллин обладает высокой активностью в отношении *S. pneumoniae*, действует на штаммы *H. influenzae*, не продуцирующие β-лактамазы, по сравнению с ампициллином обладает значительно более высокой биодоступностью при приеме внутрь, не зависящей от приема пищи, реже вызывает нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта.

Преимуществом ингибиторозащищенных аминопеницилинов является активность в отношении β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, ряда грамотрицательных энтеробактерий (*K. pneumoniae* и др.), метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* и неспорообразующих анаэробов, продуцирующих чувствительные к ингибиторам β-лактамазы.

Амоксициллин и амоксициллин/клавуланат при дозировании из расчета 80-90 мг/кг/сутки по амоксициллину сохраняют активность в отношении ПРП. В 2010 г. в РФ была зарегистрирована новая лекарственная форма амоксициллина/клавуланата, содержащая 1000 мг амоксициллина и 62,5 мг клавуланата в одной таблетке (рекомендуемый режим дозирования – по 2 табл. 2 раза в сут.), с модифицированным (немедленным/постепенным) высвобождением, что обеспечивает повышенную активность в отношении ПРП, позволяет использовать препарат 2 раза в сутки и характеризуется лучшей переносимостью.

Ключевыми препаратами для лечения госпитализированных пациентов с ВП являются цефалоспорины III поколения – цефотаксим и цефтриаксон, которые обладают высокой активностью в отношении *S.pneumoniae*, в том числе ПРП, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, а также ряда грамотрицательных энтеробактерий. Важным фармакокинетическим преимуществом цефтриаксона является длительный период полувыведения, позволяющий вводить его однократно в сутки.

Бензилпенициллин сохраняет высокую активность в отношении *S.pneumoniae*, в том числе ПРП, и рекомендуется в первую очередь при подтвержденной пневмококковой этиологии ВП.

Амоксициллин/клавуланат и амоксициллин/сульбактам могут использоваться в виде ступенчатой терапии ВП у госпитализированных пациентов.

Основным недостатком всех  $\beta$ -лактамов является отсутствие активности в отношении «атипичных» микроорганизмов (*M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *L.pneumophila*).

### Макролиды

Достоинством макролидов наряду с их действием на *S.pneumoniae* является высокая активность в отношении «атипичных» микроорганизмов (*M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *L.pneumophila*). Современные макролиды хорошо проникают в бронхиальный секрет и легочную ткань, создавая в них концентрации, значительно превышающие таковые в сыворотке крови, характеризуются благоприятным профилем безопасности и отсутствием перекрестной аллергии с  $\beta$ -лактамовыми антибиотиками.

Макролиды являются препаратами выбора при терапии ВП, вызванной «атипичными» микроорганизмами (микоплазмы, хламидии), легионеллезной пневмонии (эритромицин, кларитромицин, азитромицин). Эритромицин, кларитромицин, спирамицин и азитромицин доступны как в парентеральной, так и

пероральной лекарственных форм (ЛФ), что делает возможным их применение в рамках ступенчатой терапии ВП.

В настоящее время в РФ доступна новая ЛФ азитромицина, представляющая собой микрокристаллическую субстанцию в виде азитромицина дигидрата, которая при восстановлении в воде образует щелочную суспензию. Это обуславливает медленное высвобождение действующего вещества в желудке и 12-перстной кишке. Однократный прием новой ЛФ азитромицина в дозе 2,0 г, обеспечивающий 100-процентную комплаентность, позволяет создавать более высокие и стабильные концентрации препарата в плазме и характеризуется сравнимой эффективностью со стандартными 3-5-дневными курсами терапии. Согласно результатам КИ однократный прием новой ЛФ азитромицина при нетяжелой ВП не уступал по эффективности 7-дневной терапии кларитромицином и левофлоксацином.

Как показал ряд ретроспективных и проспективных исследований, применение макролидов в комбинации с  $\beta$ -лактамами по сравнению с монотерапией  $\beta$ -лактамами у госпитализированных больных ВП сопровождается сокращением длительности пребывания в стационаре, снижением летальности, уменьшением прямых затрат на лечение.

Имеются сообщения о неэффективности макролидов при устойчивости к ним *S.pneumoniae in vitro*, которые в большинстве случаев наблюдались при тяжелом течении ВП, сопровождавшейся бактериемией. Кроме того, следует учитывать невысокую природную активность макролидов в отношении *H.influenzae*.

### Фторхинолоны

Среди препаратов данной группы наибольшее значение при ВП имеют так называемые респираторные фторхинолоны – левофлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин, – которые действуют практически на все вероятные возбудители ВП, включая

ПРП,  $\beta$ -лактамазопродуцирующие штаммы *H.influenzae*, причём их активность в отношении микоплазм, хламидий и *S.aureus* существенно выше по сравнению с фторхинолонами предыдущего поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.). Хорошие микробиологические характеристики препаратов сочетаются с благоприятными фармакокинетическими параметрами (длительный период полувыведения, обеспечивающий возможность применения однократно в сутки, высокие концентрации в бронхиальном секрете и легочной ткани).

Наличие пероральной и парентеральной ЛФ у левофлоксацина и моксифлоксацина позволяет использовать их для ступенчатой терапии ВП у госпитализированных пациентов.

В ходе многочисленных КИ левофлоксацин и моксифлоксацин продемонстрировали, сопоставимую или превосходящую клиническую эффективность по сравнению с макролидами,  $\beta$ -лактамами и их комбинацией у амбулаторных и госпитализированных больных ВП.

Фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.) в связи с низкой активностью в отношении *S.pneumoniae* и «атипичных» возбудителей (за исключением *Legionella* spp.) в монотерапии при ВП применять нецелесообразно.

### Тетрациклины

Среди тетрациклинов наиболее приемлемым, учитывая фармакокинетические особенности, переносимость и удобство применения является доксициклин. Он характеризуется хорошей активностью в отношении «атипичных» микроорганизмов (*M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *L.pneumophila*) и невысоким уровнем вторичной резистентности *H.influenzae* в РФ. Еще одним достоинством является низкая стоимость и доступность препарата. Однако высокая частота выделения тетрациклинорезистентных штаммов *S.pneumoniae* в России не позволяет рассматривать его в

качестве препарата выбора для эмпирической терапии ВП.

### Препараты других групп

Единственным доступным в настоящее время в клинической практике оксазолидиноном, продемонстрировавшим эффективность при ВП доказанной или предполагаемой пневмококковой этиологии, является линезолид. Основным преимуществом препарата является высокая активность в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, включая ПРП, метициллинорезистентные *S.aureus*. Преимуществом является также наличие пероральной и парентеральной ЛФ с высокой биодоступностью, что позволяет использовать препарат у госпитализированных пациентов для ступенчатой терапии.

Среди карбапенемов самым перспективным для лечения ВП препаратом является эртапенем. По активности в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов он сходен с имипенемом и меропенемом, однако не обладает клинически значимой активностью в отношении *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., что является важным преимуществом при ВП. Клиническая и микробиологическая эффективность эртапенема доказана у госпитализированных пациентов с ВП. Достоинством препарата является возможность его однократного применения в сутки.

Линезолид и эртапенем не активны в отношении «атипичных» возбудителей (*M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *Legionella* spp.).

**Таблица 10. Природная in vitro активность АМП в отношении основных возбудителей ВП**

Антибиотик	<i>S. pneumoniae</i> (ПЧП)	<i>S. pneumoniae</i> (ПРП)	<i>H. influenzae</i>	<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	<i>Legionella</i> spp.	<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Бензил-пенициллин <sup>1</sup>	+++	0	+	0	0	0	0	0	0
Ампициллин	++	+	++	0	0	0	0	0	0
Амоксициллин	+++	+++	++	0	0	0	0	0	0
Амоксициллин/ клавуланат, амоксициллин/ сульбактам	+++	+++	+++	0	0	+++	0	++	0
Цефазолин	+	0	+	0	0	+++	0	0	0
Цефуросим	++	+	++	0	0	++	0	++	0
Цефотаксим, цефтриаксон	+++	++	+++	0	0	++	0	+++	0
Цефтазидим	0	0	+++	0	0	0	0	+++	+++
Цефепим	+++	++	+++	0	0	+++	0	+++	+++
Имипенем, меропенем <sup>2</sup>	+++	++	+++	0	0	+++	0	+++	+++
Эртапенем	++	+	+++	0	0	++	0	+++	0
Макролиды	+++	++	0/+ <sup>3</sup>	+++	+++	++	0	0	0
Доксициклин	++	++	++	+++	++	++	0	0	0
Клиндамицин, линкомицин <sup>4</sup>	+++	++	0	0	0	+++	+	0	0
Ко-тримоксазол	++	+	++	0	+	++	++	+	0
Ципрофлоксацин	+	+	+++	++	+++	+	+	+++	+++
Левифлоксацин	++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	++
Моксифлоксацин	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+
Гемифлоксацин <sup>5</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+
Ванкомицин	+++	+++	0	0	0	+++	+++	0	0
Линезолид	+++	+++	+	0	0	+++	+++	0	0



Примечание к таблице 10:

<b>ПЧП</b>	пенициллиночувствительные штаммы <i>S.pneumoniae</i>
<b>ПРП</b>	пенициллинорезистентные штаммы <i>S.pneumoniae</i>
<b>MSSA</b>	метициллиночувствительные штаммы <i>S.aureus</i>
<b>MRSA</b>	метициллинорезистентные штаммы <i>S.aureus</i>
<b>+++</b>	высокая активность, подтверждённая клинически ми данными; АМП может быть препаратом выбора
<b>++</b>	хорошая активность, подтверждённая клинически ми данными; АМП может быть препаратом альтернативы
<b>+</b>	низкая активность АМП
<b>0</b>	отсутствие клинически значимой активности (в некоторых случаях при активности <i>in vitro</i> )
<b>Пустой квадрат</b>	недостаточно информации об активности АМП

<sup>1</sup> распространённость нечувствительных к бензилпенициллину пневмококков в РФ составляет 11,2% (из них – 2,1% – штаммы с высоким уровнем резистентности – МПК  $\geq 2$  мг/л)

<sup>2</sup> имипенем несколько более активен в отношении грамположительных кокков

<sup>3</sup> клинически значимой активностью в отношении *H.influenzae* обладают азитромицин и кларитромицин

<sup>4</sup> линкомицин по активности *in vitro* уступает клиндамицину в отношении большинства возбудителей

## Х. Этиотропная терапия ВП

В данном разделе представлен выбор АМП для этиотропной терапии основных возбудителей ВП с учетом природной активности препаратов. Однако в каждой конкретной ситуации необходимо учитывать распространенность и характер вторичной резистентности возбудителей.

### *S. pneumoniae*

Препаратами выбора для лечения пневмококковой ВП являются  $\beta$ -лактамы – бензилпенициллин, аминопенициллины (амоксициллин – внутрь, ампициллин – парентерально), в том числе ингибиторозащищенные (амоксициллин/клавуланат и др.) и цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Макролидные антибиотики являются препаратами альтернативы при аллергии на  $\beta$ -лактамы. Высокой эффективностью (в том числе при ВП, вызванной ПРП) обладают респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин), ванкомицин и линезолид.

*Аминогликозиды (гентамицин и др.) не имеют клинически значимой активности в отношении S. pneumoniae.*

### *H. influenzae*

Препаратами выбора для лечения ВП, вызванной *H. influenzae*, являются аминопенициллины (амоксициллин – внутрь, ампициллин – парентерально), амоксициллин/клавуланат, амксициллин/сульбактам (активны в отношении штаммов продуцирующих  $\beta$ -лактамазы), цефалоспорины II-III поколения, фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

### *M. pneumoniae, C. pneumoniae*

Наибольшей природной активностью в отношении «атипичных» возбудителей обладают макролиды, тетрациклины (доксикалин), респираторные фторхинолоны, которые и являются

препаратами выбора при ВП микоплазменной и хламидийной этиологии. Сообщения о наличии приобретенной устойчивости вышеуказанных микроорганизмов к макролидам, тетрациклинам и фторхинолонам остаются единичными и не имеют существенного клинического значения.

### **Legionella spp.**

Препаратами выбора для лечения легионеллезной ВП являются макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин). Высокую эффективность в клинических исследованиях также продемонстрировали фторхинолоны (левофлоксацин). В качестве альтернативного препарата может применяться доксициклин.

Преимущества комбинированной терапии при подтвержденной легионеллезной ВП, в частности целесообразность добавления к макролидам рифампицина, не являются на сегодняшний день столь очевидными.

### **S. aureus**

Препаратом выбора при стафилококковых пневмониях, вызванных MSSA является оксациллин, альтернативой могут быть амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, цефалоспорины I поколения, линкозамиды. В случае выявления MRSA рекомендуется использование ванкомицина или линезолида, причём последнему следует отдавать предпочтение вследствие его более привлекательной легочной фармакокинетики.

### **Enterobacteriaceae**

Высокой природной активностью в отношении этих возбудителей обладают амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, цефалоспорины III-IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны.

## **XI. Выбор места лечения**

Выбор места лечения – ключевой вопрос для врача после подтверждения диагноза ВП, так как он определяет объем лечебно-диагностических процедур и, таким образом, затраты на лечение. В соответствии с современными принципами ведения взрослых пациентов с ВП значительное их число может лечиться на дому. В этой связи особое значение приобретают определение критериев или показаний к госпитализации. Известно ряд клинико-лабораторных шкал, которые на основании оценки прогноза заболевания дают рекомендации по выбору места лечения. Наибольшее распространение в мире получила шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), предполагающая определение 20 клинических и лабораторных параметров, на основании которых устанавливается так называемый индекс тяжести пневмонии (PSI – pneumonia severity index), прогнозируется риск летального исхода и формулируются рекомендации по выбору места лечения и приоритетным направлениям эмпирической антибактериальной терапии (*Приложение 2*). Однако для определения PSI необходимо исследование целого ряда биохимических параметров, включая мочевины, натрий, глюкозу, гематокрит, рН артериальной крови, что недоступно в амбулаторно-поликлинических учреждениях и многих стационарах РФ.

Более простыми и доступными для рутинного использования являются прогностические шкалы CURB-65 и CRB-65. В их основе лежит модифицированная шкала Британского торакального общества, предполагающая оценку 5 и 4 параметров, соответственно: возраста, нарушения сознания, частоты дыхания, уровня систолического и диастолического АД, азота мочевины (последний параметр отсутствует в шкале CRB-65). Исходя из вероятности летального исхода пациенты делятся на 3 группы, для каждой из которых рекомендуется предпочтительное место

лечения (амбулаторно, в отделении общего профиля или в ОИТ). Минимальное число баллов по данной шкале составляет 0, максимальное – 4 или 5 баллов. Подробное описание шкал CURB-65 и CRB-65 представлено в Приложении 2.

С практической точки зрения наибольший интерес вызывает шкала CRB-65, применение которой возможно в амбулаторных условиях, так как для этого не требуется измерение азота мочевины крови.

Как показывают исследования, предсказательный потенциал шкал CURB-65/CRB-65 в отношении пациентов низкого риска неблагоприятного прогноза не уступает шкале PORT. В то же время они менее изучены, чем шкала PORT. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют проспективные контролируемые исследования, подтверждающие сокращение частоты необоснованных госпитализаций при использовании шкал CURB-65 и CRB-65 в рутинной клинической практике.

Еще одна шкала, разработанная относительно недавно Австралийской рабочей группой по ВП, основана на оценке тяжести ВП, в частности, выявлении 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. Ее описание представлено в *Приложении 2*. Модифицированный вариант шкалы SMART-CO может использоваться в амбулаторной практике и приемных отделениях стационаров, так как не требует определения таких параметров, как уровень альбумина,  $\text{PaO}_2$  и pH артериальной крови. Исследование P.G.P.Charles и соавт., 2008 продемонстрировало более высокую чувствительность SMART-COP в выявлении пациентов с тяжелой ВП по сравнению с описанными выше шкалами PORT и CURB-65.

В исследовании В.А. Руднова и соавт, 2007, включавшем анализ наблюдений за 300 случаями ВП в ОИТ, была показана сопоставимая информативность шкал PORT, CURB-65, CRB-65 и SMART-CO при прогнозировании исхода у пациентов с тяжелым течением заболевания ВП.

Внедрение описанных выше прогностических шкал при ВП, безусловно полезно, так как позволяет сократить частоту необоснованных госпитализаций среди пациентов с низким риском неблагоприятного прогноза, а также выделить категорию лиц, нуждающихся в интенсивной терапии. Однако их использование сопряжено с рядом трудностей: во-первых, они оценивают тяжесть состояния пациента и/или прогноз в конкретный период времени, при этом не учитывается вариабельность клинической картины ВП и возможность очень быстрого прогрессирования заболевания. Прогностические шкалы не рассматривают такие факторы, как декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, которые нередко являются основной причиной госпитализации пациентов, а также немедицинские показания к госпитализации. Поэтому любая из прогностических шкал может быть только ориентиром в выборе места лечения, в каждом конкретном случае этот вопрос должен решаться лечащим врачом индивидуально.

Госпитализация при подтвержденном диагнозе ВП показана при наличии как минимум одного из следующих признаков:

1. Данные физического обследования: частота дыхания  $\geq 30$ /мин; диастолическое артериальное давление  $\leq 60$  мм рт.ст.; систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст.; частота сердечных сокращений  $\geq 125$ /мин; температура  $< 35,5^\circ\text{C}$  или  $\geq 39,9^\circ\text{C}$ ; нарушение сознания.

2. Лабораторные и рентгенологические данные: количество лейкоцитов периферической крови  $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$  или  $> 20,0 \times 10^9/\text{л}$ ;  $\text{SaO}_2 < 92\%$  (по данным пульсоксиметрии),  $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт.ст.

и/или  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом; креатинин сыворотки крови  $> 176,7$  мкмоль/л или азот мочевины  $> 7,0$  ммоль/л (азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14); пневмоническая инфильтрация, локализуемая более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации  $> 50\%$  в течение ближайших 2-х суток); гематокрит  $< 30\%$  или гемоглобин  $< 90$  г/л; внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом ( $\text{pH} < 7,35$ ), коагулопатией.

3. Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях.

Вопрос о предпочтительности стационарного лечения ВП может быть рассмотрен в следующих случаях:

1. Возраст старше 60 лет.
2. Наличие сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, бронхо-эктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания).
3. Неэффективность стартовой антибактериальной терапии.
4. Беременность.
5. Желание пациента и/или членов его семьи.

В тех случаях, когда у пациента имеют место признаки тяжелого течения ВП (тахипноэ  $\geq 30$ /мин; систолическое артериальное давление  $< 90$  мм рт. ст.; двусторонняя или многодолевая пневмоническая инфильтрация; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких, септический шок или необходимость введения вазопрессоров  $> 4$  ч; острая почечная недостаточность) требуется неотложная госпитализация в ОРИТ.

## ХII. Рекомендации по лечению амбулаторных пациентов

### Диагностический минимум обследования

Помимо сбора анамнеза и физического обследования, диагностический минимум должен включать исследования, позволяющие установить диагноз ВП и решить вопрос о тяжести течения и необходимости госпитализации пациента. К ним относятся:

- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях;
- общий анализ крови.

Диагноз ВП может быть установлен только на основании клинической картины заболевания и данных физического обследования без проведения рентгенологического исследования. Однако рентгенография грудной клетки целесообразна в плане оценки тяжести заболевания, наличия осложнений и решении вопроса о госпитализации.

Рутинная микробиологическая диагностика ВП в амбулаторной практике недостаточно информативна и не оказывает существенного влияния на выбор антибактериального препарата (*категория доказательств В*).

Выбор стартовой антибактериальной терапии

Характеристика активности различных классов АМП, применяющихся для лечения ВП в отношении ключевых возбудителей представлена в таблице 10.

Рекомендации по эмпирической терапии ВП у амбулаторных больных представлены в таблице 11. Среди пациентов, которые могут получать лечение в амбулаторных условиях, выделяют 2 группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии. Режим дозирования антибактериальных препаратов представлен в таблице 20.

В первую группу включены пациенты без сопутствующих заболеваний и не принимавших за последние 3 мес системные

АМП  $\geq 2$  дней. У этих больных адекватный клинический эффект может быть получен при применении пероральных препаратов (категория доказательств C). В качестве препаратов выбора рекомендуются амоксициллин (категория доказательств D) или макролидные антибиотики. Несмотря на то, что *in vitro* аминопенициллины не перекрывают весь спектр потенциальных возбудителей, в ходе клинических исследований не выявлено различий в эффективности этих антибиотиков, а также отдельных представителей класса макролидов или респираторных фторхинолонов (категория доказательств A).

Макролидам следует отдавать предпочтение при подозрении на «атипичную» этиологию заболевания (*M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*).

Вопросу сравнительной эффективности различных антибактериальных препаратов при ВП посвящен метаанализ 13 рандомизированных клинических исследований, включавший 4314 амбулаторных пациентов в возрасте  $> 18$  лет [N.Maimon и соавт., 2008]. В метаанализе сравнивались результаты лечения пероральными препаратами из разных классов, в том числе обладающими (макролиды, фторхинолоны) и не обладающими активностью в отношении «атипичных» возбудителей (цефалоспорины, аминопенициллины). Исследование не выявило статистически значимых преимуществ макролидов и фторхинолонов перед  $\beta$ -лактамами, а также существенных различий по исходам лечения между отдельными классами препаратов, в частности макролидами и фторхинолонами.

**Таблица 11. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов**

Группа	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес АМП $\geq 2$ дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Амоксициллин внутрь или макролид внутрь <sup>1</sup>
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 мес АМП $\geq 2$ дней	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/ клавуланат, амоксициллин/сульбактам внутри $\pm$ макролид внутрь или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь

*Примечание:* <sup>1</sup> Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на «атипичную» этиологию ВП (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*). Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) или благоприятным профилем безопасности и минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин, спирамицин).

Во вторую группу включены больные ВП с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, хронический алкоголизм, наркомания, истощение) и/или принимавшими за последние 3 мес АМП  $\geq 2$  дней, что способно оказать влияние на этиологию и обусловить неблагоприятный исход заболевания.

У пациентов этой группы адекватный клинический эффект также может быть получен при назначении пероральных антибиотиков. Поскольку вероятность этиологической роли грамотрицательных микроорганизмов (в том числе обладающих некоторыми механизмами резистентности) у этих больных возрастает, в качестве препарата выбора рекомендуются амоксициллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам. У пациентов данной категории возможно назначение комбинации  $\beta$ -лактама и макролида в связи с возможной «атипичной» этиологией ВП, однако на сегодняшний день не доказано, что такая стратегия улучшает исходы лечения. Альтернативой комбинированной терапии  $\beta$ -лактамами и макролидами может быть применение респираторного фторхинолона (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

*Распространенную в некоторых регионах практику широкого использования аминогликозидов (гентамицин и др.), цефазолина и ципрофлоксацина при лечении ВП следует признать ошибочной, так как они не активны в отношении ключевых возбудителей ВП.*

### Парентеральное введение антибиотиков в амбулаторных условиях

Парентеральные антибиотики при лечении ВП в амбулаторных условиях не имеют доказанных преимуществ перед пероральными. Они могут применяться лишь в единичных случаях (например, предполагаемой низкой комплаентности при приеме пероральных препаратов, отказе или невозможности своевременной госпитализации). У молодых пациентов (<60 лет) при отсутствии значимых сопутствующих заболеваний могут применяться цефтриаксон или бензилпенициллин прокаин внутримышечно. У пациентов 60 лет и старше рекомендуется цефтриаксон внутримышечно. Возможно сочетание вышеуказанных препаратов с макролидами или доксициклином (*категория доказательств D*).

### Критерии эффективности антибактериальной терапии

Первоначальная оценка эффективности терапии должна проводится через 48-72 ч после начала лечения (повторный осмотр). Целесообразен телефонный контакт с пациентом на следующий день после начала терапии. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры, уменьшение симптомов интоксикации, одышки и других проявлений дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняется высокая лихорадка и интоксикация, или симптоматика прогрессирует, то лечение следует признать неэффективным. В этом случае необходимо пересмотреть тактику антибактериальной терапии и повторно оценить целесообразность госпитализации пациента. Рекомендации по смене режима антибактериальной терапии приведены в таблице 12.

**Таблица 12.** Выбор антибактериального препарата при неэффективности стартового режима терапии ВП в амбулаторных условиях

Препараты на I этапе лечения	Препараты на II этапе лечения	Комментарии
Амоксициллин	Макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> )
Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин/сульбактам	Респираторный фторхинолон Макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> )
Макролиды	Амоксициллин Амоксициллин/клавуланат Амоксициллин/сульбактам Респираторные фторхинолоны	Возможная причина неэффективности макролидов – резистентные пневмококки или Грам(-) бактерии

*Примечание:* Макролиды могут назначаться как вместо, так и в дополнение к  $\beta$ -лактамам

В случае отсутствия адекватного эффекта при терапии амоксициллином, его следует заменить на (или добавить) макролидный антибиотик (*категория доказательств С*).

### Продолжительность антибактериальной терапии

До настоящего времени оптимальная длительность лечения пациентов с ВП остается предметом обсуждения. Ключевым критерием отмены АБТ при нетяжелой ВП является стойкая нормализация температуры тела на протяжении 48-72 ч при положительной динамике других симптомов и отсутствии признаков клинической нестабильности:

- Температура  $< 37,8^{\circ}\text{C}$ ;
- Частота сердечных сокращений  $\leq 100/\text{мин}$ ;
- Частота дыхания  $\leq 24/\text{мин}$ ;
- Систолическое АД  $\geq 90$  мм рт. ст.;
- Сатурация  $\text{O}_2 \geq 90\%$  или  $\text{PaO}_2 \geq 60$  мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом.

При таком подходе длительность лечения обычно не превышает 7 дней (*категория доказательств С*). Выполненные в последние годы исследования свидетельствуют о том, что при неосложненной ВП высокая клиническая эффективность может быть достигнута при использовании и более коротких курсов антибактериальной терапии. В частности, в метаанализе J.Z. Li и соавт., 2007, сравнивалась эффективность короткого ( $\leq 7$  дней) и стандартного ( $> 7$  дней) курсов терапии антибиотиками у взрослых с нетяжелой ВП в рандомизированных клинических исследованиях (в группе короткого курса были препараты разных классов –  $\beta$ -лактамы, фторхинолоны, макролиды). По таким параметрам, как частота клинических неудач, летальность и микробиологическая эффективность группы достоверно не различались. Сходные результаты были получены и в другом метаанализе G. Dimoroulis и соавт.,

2008, включавшем амбулаторных и госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП. Короткие курсы терапии (3-7 дней) не различались по клинической эффективности и безопасности со стандартными (7-10 дней).

В то же время следует отметить, что короткий курс антибактериальной терапии можно использовать только у пациентов с неосложненной ВП. Короткие курсы могут быть недостаточно эффективными у пациентов пожилого возраста, с хроническими сопутствующими заболеваниями, при медленном клиническом ответе на лечение, а также в случаях ВП, вызванной такими возбудителями как *S.aureus*, *P.aeruginosa*.

### Критерии адекватности антибактериальной терапии ВП:

- Температура  $< 37,5^{\circ}\text{C}$ ;
- Отсутствие интоксикации;
- Отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту);
- Отсутствие гнойной мокроты;
- Количество лейкоцитов в крови  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов  $< 80\%$ , юных форм  $< 6\%$ ;
- Отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации (табл. 13). В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии. Длительно сохраняющийся субфебрилитет не является признаком бактериальной инфекции (*категория доказательств D*).

Рентгенологические проявления ВП разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография грудной

клетки не может служить критерием для определения длительности антибактериальной терапии (*категория доказательств D*).

Вместе с тем, при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как рак легкого, туберкулез, застойная сердечная недостаточность и др. (см. раздел XII).

**Таблица 13. Клинические признаки и состояния, не являющиеся показанием для продолжения антибактериальной терапии или замены АМП**

Клинические признаки	Пояснения
Стойкий субфебрилитет (температура тела в пределах 37,0-37,5°C)	При отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении (вегетативной дисфункции), медикаментозной лихорадки
Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме (инфильтрация, усиление легочного рисунка)	Могут наблюдаться в течение 1-2 месяцев после перенесенной ВП
Сухой кашель	Может наблюдаться в течение 1-2 месяцев после перенесенной ВП, особенно у курящих, пациентов с ХОБЛ
Сохранение хрипов при аускультации	Сухие хрипы могут наблюдаться в течение 3-4 недель и более после перенесенной ВП и отражают естественное течение заболевания (локальный пневмосклероз на месте фокуса воспаления)
Увеличение СОЭ	Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции
Сохраняющаяся слабость, потливость	Проявления постинфекционной астении

### XIII. Рекомендации по лечению госпитализированных пациентов

#### Диагностический минимум обследования

Помимо сбора анамнеза и физического обследования, диагностический минимум должен включать исследования, позволяющие установить диагноз ВП и решить вопрос о тяжести течения и месте лечения пациента (терапевтическое отделение или ОИТ). К ним относятся (*категории доказательств B и C*):

- рентгенография грудной клетки в двух проекциях;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови – мочевины, креатинина, электролиты, печеночные ферменты;
- микробиологическая диагностика:
  - микроскопия мазка мокроты, окрашенного по Граму
  - бактериологическое исследование мокроты для выделения возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам
  - бактериологическое исследование крови (оптимально исследовать два образца венозной крови из разных вен).

В качестве дополнительных методов исследования у пациентов с нетяжелой ВП можно рекомендовать пульсоксиметрию ( $\text{SaO}_2 < 90\%$  является критерием тяжелой ВП и показанием для проведения кислородотерапии) и электрокардиографическое исследование. При тяжелой ВП целесообразно исследовать газы артериальной крови ( $\text{PO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$ ) для уточнения потребности в проведении ИВЛ (*категория доказательств A*). В качестве дополнительного метода исследования могут быть рекомендованы экспресс-тесты на наличие пневмококковой и легионеллезной антигенурии.

При наличии плеврального выпота производят плевральную пункцию и выполняют цитологическое, биохимическое и микро-



биологическое исследование плевральной жидкости (*категории доказательств C и D*).

### Критерии тяжелого течения ВП и необходимость ведения пациента в ОИТ

При поступлении пациента с ВП в стационар необходимо, прежде всего, оценить тяжесть его состояния и решить вопрос о месте лечения (отделение общего профиля или ОИТ).

Тяжелая ВП – это особая форма заболевания различной этиологии, проявляющаяся выраженной дыхательной недостаточностью и/или признаками тяжелого сепсиса, характеризующаяся плохим прогнозом и требующая проведения интенсивной терапии (табл. 14). Наличие каждого из указанных критериев достоверно повышает риск неблагоприятного исхода заболевания (*категория доказательств A*).

Таблица 14. Критерии тяжелого течения ВП<sup>1</sup>

Клинико-инструментальные	Лабораторные
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Острая дыхательная недостаточность:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Частота дыхания &gt; 30 в мин</li> <li>– SaO<sub>2</sub> &lt; 90%</li> </ul> </li> <li>• Гипотензия               <ul style="list-style-type: none"> <li>– систолическое АД &lt; 90 мм рт. ст.</li> <li>– диастолическое АД &lt; 60 мм рт. ст.</li> </ul> </li> <li>• Двух- или многодолевое поражение легких</li> <li>• Нарушение сознания</li> <li>• Внегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.)</li> <li>• Анурия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лейкопения (&lt; 4 × 10<sup>9</sup>/л)</li> <li>• Гипоксемия:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– PO<sub>2</sub> &lt; 60 мм рт. ст.</li> </ul> </li> <li>• Гемоглобин &lt; 100 г/л</li> <li>• Гематокрит &lt; 30%</li> <li>• Острая почечная недостаточность (креатинин крови &gt; 176,7 мкмоль/л, азот мочевины &gt; 7,0 ммоль/л)</li> </ul>

*Примечание:*<sup>1</sup> При наличии хотя бы одного критерия ВП расценивается как тяжелая

При ВП крайне важным является проведение быстрой оценки тяжести состояния пациента с целью выявления признаков тяжелой ВП, требующих неотложной терапии (*категория доказательств D*), которую следует проводить в ОРИТ

В качестве перспективного метода выявления группы пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и/или введении вазопрессоров может рассматриваться прогностическая шкала SMART-COP (*Приложение 2*).

### Выбор стартовой антибактериальной терапии

У госпитализированных пациентов подразумевается более тяжелое течение ВП, поэтому целесообразно начинать терапию с парентеральных антибиотиков. Через 2-4 дня лечения при нормализации температуры, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания, возможен переход с парентерального на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса терапии (*категория доказательств B*). При нетяжелом течении ВП у госпитализированных больных, особенно в случае госпитализации по немедицинским показаниям, допускается сразу назначение антибиотиков внутрь (*категория доказательств B*).

Рекомендации по эмпирической терапии ВП у госпитализированных пациентов представлены в таблице 15. Режимы дозирования антибиотиков представлены в таблице 20.

У госпитализированных пациентов с нетяжелой ВП может быть рекомендовано парентеральное применение бензилпеницилина, ампициллина, ингибиторозащищенных аминопеницилинов (амоксциллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или эртапенема. Согласно результатам ряда проспективных и ретроспективных исследований наличие в стартовом режиме терапии антибиотика, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов, улучшает прогноз и сокращает продолжительность пре-

бывания больного в стационаре (*категории доказательств В и С*). Это обстоятельство делает оправданным применение β-лактама в комбинации с макролидом.

Альтернативой комбинированной терапии (β-лактама ± макролида) может быть монотерапия респираторным фторхинолоном (моксифлоксацин, левофлоксацин).

**Таблица 15. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов**

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии
Пневмония нетяжелого течения <sup>1</sup>	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Бензилпенициллин в/в, в/м ± макролид внутрь <sup>2</sup> Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь <sup>2</sup> Амоксициллин/клавуланат в/в ± макролид внутрь <sup>2</sup> Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м ± макролид <sup>2</sup> Цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь <sup>2</sup> Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь <sup>2</sup> Эртапенем в/в, в/м ± макролид внутрь <sup>2</sup> <i>или</i> Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
Пневмония тяжелого течения <sup>3</sup>	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в Цефотаксим в/в+ макролид в/в Цефтриаксон в/в+ макролид в/в Эртапенем в/в + макролид в/в <i>или</i> Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефотаксим, цефтриаксон в/в

*Примечание:*<sup>1</sup> Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение препаратов внутрь.

<sup>2</sup> Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) и/или благоприятным профилем безопасности и минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин, спирамицин).

<sup>3</sup> При наличии факторов риска *P. aeruginosa* – инфекции (bronхоэктазы, прием системных глюкокортикоидов, терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение) препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), ципрофлоксацин. Все вышеуказанные препараты можно применять в монотерапии или комбинации с аминогликозидами II-III поколения. При подозрении на аспирацию целесообразно использовать амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем).

При тяжелой ВП назначение антибиотиков должно быть неотложным (*категория доказательств В*); отсрочка в их назначении на 4 ч и более существенно ухудшает прогноз. Препаратами выбора являются внутривенные цефалоспорины III поколения, ингибиторозащищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат) или карбапенемы без антисинегнойной активности (эртапенем) в комбинации с макролидами для внутривенного введения (эритромицин, кларитромицин, спирамицин, азитромицин). Указанные комбинации перекрывают практически весь спектр потенциальных возбудителей (как типичных, так и «атипичных») тяжелой ВП.

Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин и др.) характеризуются слабой антипневмококковой активностью, описаны случаи неэффективности терапии ВП, вызванной *S.pneumoniae*.

Из препаратов группы фторхинолонов предпочтение следует отдавать респираторным фторхинолонам (моксифлоксацин, левофлоксацин), которые вводятся внутривенно. Имеются данные контролируемых КИ о сравнимой со стандартным режимом те-

рапии (комбинация β-лактамного антибиотика и макролида) эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами при тяжелой ВП. Однако, подобные исследования немногочисленны, поэтому более надежной является их комбинация с цефалоспоридами III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

### Критерии эффективности антибактериальной терапии

Первоначальная оценка эффективности должна проводиться через 48-72 часа после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, интоксикации и дыхательной недостаточности. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, или прогрессируют симптомы заболевания, то лечение следует признать неэффективным. В этом случае необходимо пересмотреть тактику антибактериальной терапии. Рекомендации по смене антибиотиков приведены в таблице 16. При неэффективности терапии β-лактамом и макролидом целесообразно назначение респираторных фторхинолонов – левофлоксацин, моксифлоксацин (*категория доказательств C*).

При неэффективности антибактериальной терапии на втором этапе необходимо провести обследование пациента для уточнения диагноза или выявления возможных осложнений ВП (см. разделы XI-XII).

Для оценки состояния пациента и эффективности терапии целесообразно, кроме микробиологической диагностики, осуществлять следующие исследования:

- Общий анализ крови: при поступлении, на 2-3 день и после окончания антибактериальной терапии;
- Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, глюкоза, электролиты): при поступлении и через 1 неделю при наличии изменений в первом исследовании или клиническом ухудшении;

**Таблица 16. Выбор антибактериального препарата при неэффективности стартового режима терапии у госпитализированных пациентов**

Препараты на I этапе лечения	Препараты на II этапе лечения	Комментарии
Ампициллин	Заменить на или добавить макролид При ухудшении состояния заменить на цефалоспорины III поколения, ингибиторозащищенные аминопенициллины+ макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>C. pneumoniae, M. pneumoniae, Legionella spp.</i> ), Грам (-) энтеробактерии и <i>S.aureus</i>
Ингибиторозащищенные аминопенициллины	Добавить макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>C. pneumoniae, M. pneumoniae, Legionella spp.</i> )
Цефалоспорины III поколения	Добавить макролид	Возможны «атипичные» микроорганизмы ( <i>C. pneumoniae, M. pneumoniae, Legionella spp.</i> )

- Исследование газов артериальной крови (при тяжелом течении): ежедневно до нормализации показателей;
- Рентгенография органов грудной клетки: при поступлении и через 2-3 недели после начала лечения; при ухудшении состояния – в более ранние сроки.

### Продолжительность антибактериальной терапии

При нетяжелой ВП антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 48-72 ч. При таком подходе длительность лечения обычно составляет 7 дней. При тяжелой ВП неуточненной этиологии рекомендован 10-дневный курс антибактериальной терапии (*категория доказательств D*). Более длительная терапия показана при ВП стафилококковой этиологии или ВП, вызванной энтеробактериями и *P.aeruginosa* (не менее 14 дней) (*категория доказательств C*), а при наличии внелегочных очагов инфекции продолжительность лечения определяется индивидуально. При легионеллезной пневмонии обычно достаточно 7-14 дневного курса терапии, однако при осложненном течении, внелегочных очагах инфекции и медленном ответе длительность лечения определяется индивидуально (*категория доказательств C*).

- Критерии достаточности антибактериальной терапии ВП:
- Температура <37,5°C
- Отсутствие интоксикации
- Отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту)
- Отсутствие гнойной мокроты
- Количество лейкоцитов в крови <10x10<sup>9</sup>/л, нейтрофилов <80%, юных форм <6%
- Отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению антибиотикотерапии или ее модификации (табл. 13). В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Длительно сохраняющийся субфебрилитет также не является признаком бактериальной инфекции.

Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются мед-

леннее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография не может служить критерием для отмены антибиотиков, а сохраняющаяся инфильтрация – показанием к продолжению антибиотикотерапии. Однако при длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматике ВП необходимо провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, прежде всего с раком легкого и туберкулезом (см. раздел XII).

### Ступенчатая антибактериальная терапия ВП

Ступенчатая антибиотикотерапия предполагает 2-этапное применение антибиотиков: начало лечения с парентеральных препаратов с последующим переходом на их пероральный прием сразу после стабилизации клинического состояния пациента. Основная идея ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной антибактериальной терапии, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности.

Оптимальным вариантом ступенчатой терапии является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же антибиотика, что обеспечивает преемственность лечения. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам и с одинаковым уровнем приобретенной устойчивости. Переход с парентерального на пероральный антибиотик следует осуществлять при стабилизации состояния пациента, нормализации температуры и улучшении клинической картины ВП (*категория доказательств B*). При этом целесообразно использовать следующие критерии:

- нормальная температура тела (<37,5°C) при двух измерениях с интервалом 8 ч;

- уменьшение одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика других симптомов заболевания;
- отсутствие нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте;
- согласие (настроенность) пациентов на пероральное лечение.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения антибиотика появляется в среднем через 2-3 дня после начала лечения.

Для ступенчатой терапии используют следующие антибиотики: амоксициллин/ клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин, кларитромицин, азитромицин, спирамицин, эритромицин. Для некоторых антибиотиков, не имеющих ЛФ для перорального применения, возможна замена на близкие по антимикробному спектру препараты (например, ампициллин → амоксициллин, цефотаксим, цефтриаксон → амоксициллин/клавуланат).

В настоящее время отсутствуют доказательства целесообразности назначения биогенных стимуляторов, антигистаминных препаратов, витаминов, иммуномодуляторов (исключая гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и IgG для внутривенного введения), а также длительного применения НПВС и ненаркотических анальгетиков при ВП. Эффективность и безопасность названных ЛС не подтверждены результатами рандомизированных контролируемых КИ, что не дает оснований рекомендовать их для лечения ВП.

В то же время при тяжелой ВП антибактериальная терапия должна сопровождаться адекватной респираторной поддержкой (выбор метода зависит от степени тяжести дыхательной недостаточности), инфузионной терапией, при наличии показаний применением вазопрессоров, при осложнении ВП рефрактерным септическим шоком – гидрокортизона.

#### XIV. Осложнения ВП

К числу осложнений ВП относятся: а) плевральный выпот (неосложненный и осложненный); б) эмпиема плевры; в) деструкция/ абсцедирование легочной ткани;

г) острый респираторный дистресс-синдром; д) острая дыхательная недостаточность;

е) септический шок; ж) вторичная бактериемия, сепсис, гематогенный очаги отсева;

з) перикардит, миокардит; и) нефрит и др. При этом особое значение (в том числе и с точки зрения планируемой антибактериальной терапии) имеют гнойно-деструктивные осложнения заболевания.

*Абсцесс легкого* характеризуется формированием ограниченной полости в легочной ткани в результате ее некроза и гнойного расплавления. Развитие абсцесса легкого связывается, прежде всего, с анаэробными возбудителями – *Bacteroides* spp., *F. nucleatum*, *Peptostreptococcus* spp. и др. – нередко в сочетании с энтеробактериями или *S. aureus*. Антибиотиками выбора являются амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат в/в. К альтернативным препаратам относятся: цефалоспорины III-IV поколений, ципрофлоксацин или левофлоксацин + метронидазол или карбапенемы. Длительность терапии определяется индивидуально, но, как правило, составляет не менее 3-4 недель.

Эмпиема плевры (гнойный плеврит) характеризуется скоплением гноя в плевральной полости. Основными возбудителями эмпиемы плевры являются анаэробы нередко в сочетании с грамотрицательными аэробными бактериями). В большинстве случаев удается осуществить этиотропную антибактериальную терапию с учетом данных микробиологического исследования содержимого плевральной полости.

Если гнойный выпот оказывается стерильным, следует назначать антибиотики (или их комбинацию), обладающие активностью в отношении вероятных возбудителей – в случаях так называемой острой постпневмонической эмпиемы плевры это, прежде всего, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* и *H. influenzae*. В данной клинической ситуации предпочтение следует отдавать цефалоспорином III-IV поколения.

Реже – при подостром/хроническом течении эмпиемы, – этиологическое значение приобретают анаэробные стрептококки, бактероиды и грамотрицательные энтеробактерии. В этой связи препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, а к альтернативным относятся цефалоспорины III-IV поколений, карбапенемы. Как правило, наряду с антибактериальной терапией приходится прибегать к торакотомическому дренированию, и в редких случаях – к торакоскопии и декорткации.

## XV. Неразрешающаяся (медленно разрешающаяся) пневмония

У большинства больных ВП к исходу 3-5 дней после начала потенциально эффективной антибактериальной терапии нормализуется температура тела и регрессируют другие клинические проявления заболевания. При этом рентгенологическое выздоровление, как правило, отстает от клинического. В тех же случаях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП.

В подобной клинической ситуации следует, прежде всего, установить возможные факторы риска затяжного течения заболева-

ния: а) возраст старше 55 лет; б) алкоголизм; в) наличие сопутствующих инвалидизирующих заболеваний внутренних органов (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.); г) тяжелое течение ВП; д) мультилобарная инфильтрация; е) высоковирулентные возбудители заболевания (*L. pneumophila*, *S. aureus*, грамотрицательные энтеробактерии); ж) курение; з) клиническая неэффективность стартовой терапии (сохраняющиеся лейкоцитоз и лихорадка); и) вторичная бактериемия.

В ряду возможных причин медленного разрешения ВП может быть вторичная резистентность возбудителей к антибиотикам. Так, например, факторами риска антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* являются возраст > 65 лет, терапия

$\beta$ -лактамами в течение предшествующих 3 месяцев, алкоголизм, иммунодефицитные заболевания/состояния (включая прием системных глюкокортикоидов), множественные сопутствующие заболевания внутренних органов.

Особое внимание должно быть уделено правильности выбора эмпирической антибактериальной терапии, режима дозирования и соблюдению пациентом врачебных рекомендаций. Необходимо быть уверенным в том, что при назначенном режиме терапии создается необходимая концентрация в очаге инфекции, а значит должны быть исключены «секвестрированные» фокусы инфекции (например, эмпиема плевры, абсцесс легкого, внеторакальные «отсевы»).

Исключительное значение имеет дифференциальная диагностика ВП затяжного течения с очагово-инфильтративным туберкулезом легких.

И, наконец, следует иметь в виду широкий круг неинфекционных заболеваний, порой весьма напоминающих пневмонию и создающих в этой связи известные дифференциально-диагностические трудности (табл. 17).

**Таблица 17. Неинфекционные причины очагово-инфильтративных изменений в легких**

<p><b>Новообразования</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Первичный рак легкого (особенно т.н. пневмоническая форма бронхоалоальвеолярного рака)</li> <li>• Эндобронхиальные метастазы</li> <li>• Аденома бронха</li> <li>• Лимфома</li> </ul>
<p><b>Тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого</b></p>
<p><b>Иммунопатологические заболевания</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Системные васкулиты</li> <li>• Волчаночный пневмонит</li> <li>• Аллергический бронхолегочный аспергиллез</li> <li>• Облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией</li> <li>• Идиопатический легочный фиброз</li> <li>• Эозинофильная пневмония</li> <li>• Бронхоцентрический гранулематоз</li> </ul>
<p><b>Прочие заболевания/патологические состояния</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Застойная сердечная недостаточность</li> <li>• Лекарственная (токсическая) пневмопатия</li> <li>• Аспирация инородного тела</li> <li>• Саркоидоз</li> <li>• Легочный альвеолярный протеиноз</li> <li>• Липоидная пневмония</li> <li>• Округлый ателектаз</li> </ul>

Если факторы риска медленного разрешения ВП присутствуют, и одновременно в течение заболевания наблюдается клиническое улучшение, то целесообразно спустя 4 недели провести контрольное рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Если же клинического улучшения не отмечается, и (или) у пациента отсутствуют факторы риска медленного разрешения ВП, то, безусловно, показано проведение в незамедлительном порядке дополнительного обследования (компьютерная томография органов грудной клетки, фибробронхоскопия и другие методы исследования) – рис. 5.

**Рис. 5. Схема обследования пациента с синдромом медленно разрешающейся (затяжной) ВП**



## XVI. Анализ реальной практики и типичные ошибки при лечении ВП

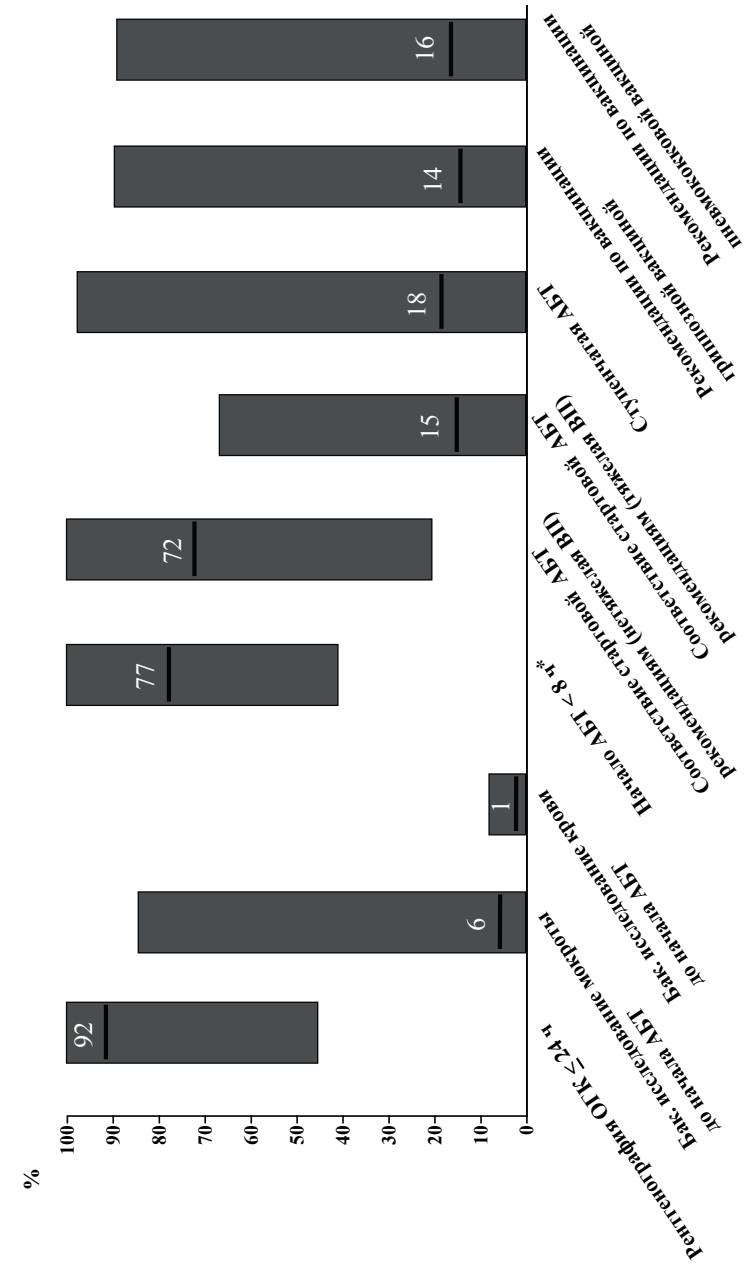
В 2005-2006 гг. в 29 многопрофильных ЛПУ различных регионов России проанализирована практика лечения госпитализированных пациентов с ВП с точки зрения “следования” следующим индикаторам качества (ИК):

1. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки при наличии клинических признаков ВП в течение 24 ч с момента госпитализации (если не выполнялось на амбулаторном этапе).
2. Бактериологическое исследование мокроты до назначения антибиотиков.
3. Бактериологическое исследование крови до назначения антибиотиков (у пациентов с тяжелой ВП).
4. Введение первой дозы системного антибиотика в первые 8 ч с момента госпитализации.
5. Соответствие стартового режима антибактериальной терапии национальным рекомендациям.
6. Использование ступенчатой антибактериальной терапии (для пациентов, нуждавшихся в парентеральном назначении антибиотиков).
7. Наличие рекомендаций по вакцинации пневмококковой вакциной пациентам из группы риска.
8. Наличие рекомендаций по вакцинации гриппозной вакциной (в осенне-зимний сезон) пациентам из группы риска.

В анализ было включено 3798 случаев ВП у пациентов в возрасте от 16 до 99 лет (средний возраст – 49,5+19,9 лет), из них 58% мужчин. Тяжелая ВП имела место в 29,5% случаев; осложненное течение заболевания – у 69,4% пациентов.

Средний уровень и разброс показателей приверженности различным ИК представлены на рисунке 6.

Рисунок 6. Приверженность ИК у госпитализированных пациентов с ВП в многопрофильных ЛПУ РФ, 2005-2006 гг. [С.А.Рачина и соавт, 2009 г.]





Наиболее высокий уровень приверженности был характерен для рентгенологического исследования органов грудной клетки (92%) и своевременного ( $\leq 8$  ч с момента госпитализации) начала антибактериальной терапии (77%).

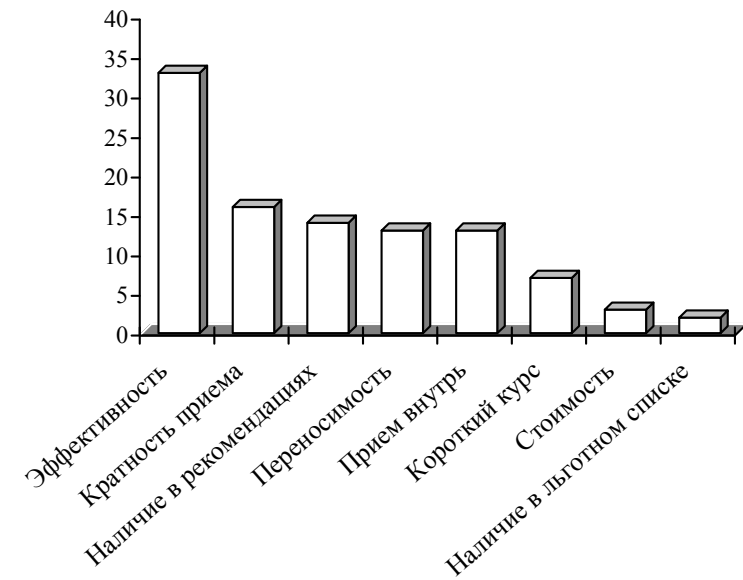
К индикаторам с наименьшим уровнем приверженности относились своевременность бактериологического исследования крови (1%) и мокроты (6%), наличие рекомендаций по вакцинации пневмококковой (14%) и гриппозной (16%) вакцинами; ступенчатая антибактериальная терапия использовалась в среднем в 18% случаев.

Соответствие стартовой антибактериальной терапии рекомендациям было достаточно высоким при нетяжелой пневмонии (72%) и низким при тяжелом течении заболевания (15%); основными проблемами антибактериальной терапии тяжелой пневмонии являлись необоснованное использование монотерапии, неадекватный путь введения антибиотиков и применение их нерациональных комбинаций.

В многоцентровом проспективном фармакоэпидемиологическом исследовании, проводившемся в 2007 г. в амбулаторно-поликлинических учреждениях 5 регионов России, изучались факторы, определяющие выбор врачами антибактериальных препаратов, тактику лечения амбулаторных пациентов с ВП и основные источники информации об антибиотиках. В исследовании приняли участие 104 врача, из них 87% – участковые терапевты. Проанализирована практика лечения 953 амбулаторных пациентов с ВП.

Наиболее значимые факторы при выборе антибиотиков у пациентов с ВП в амбулаторных условиях с точки зрения врачей представлены на рис. 7.

Рисунок 7. Факторы, значимые для врачей при выборе АМП у амбулаторных больных ВП (%)



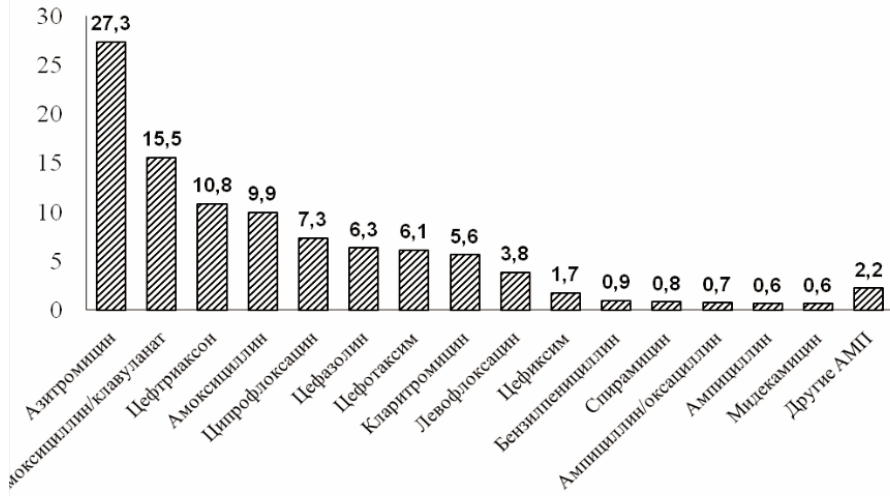
Структура назначавшихся АМП в разных центрах представлена на рисунке 8. Наряду с амоксициллином, амоксициллином/клавуланатом и макролидами значительную долю в структуре назначений занимали цефазолин и ципрофлоксацин; отмечалась высокая частота назначения парентеральных цефалоспоринов III поколения – цефотаксима и цефтриаксона.

Всего 57% врачей при лечении ВП отдавали предпочтение пероральному пути введения АМП, 6% – парентеральному; остальные опрошенные не выразили каких-либо предпочтений, так как обычно используют как пероральные, так и парентеральные лекарственные формы антибиотиков.

В качестве наиболее значимых источников информации об АМП по 85% опрошенных врачей указали конференции/круглые столы и материалы представителей фармацевтических компаний,

далее следовали периодические медицинские издания (57%), справочники о препаратах (51%) и интернет (20%).

**Рисунок 8. Структура АМП, использовавшихся для стартовой монотерапии ВП в амбулаторных условиях в 2007 г.** [С.А.Рачина и соавт, 2010 г.]



## XVII. Ошибки антибактериальной терапии ВП у взрослых (табл. 18)

**Таблица 18. Наиболее распространенные ошибки антибактериальной терапии ВП у взрослых**

Назначение	Комментарий
<b>По выбору препарата (нежелая ВП)</b>	
Гентамицин	Отсутствие активности в отношении пневмококка и «атипичных» возбудителей
Ампициллин внутрь	Низкая биодоступность препарата (40%) по сравнению с амоксициллином (75-93%)
Цефазолин	Низкая антипневмококковая активность, отсутствие клинически значимой активности в отношении <i>H.influenzae</i>
Ципрофлоксацин	Низкая активность в отношении <i>S. pneumoniae</i> и <i>M. pneumoniae</i>
Доксициклин	Высокая резистентность <i>S. pneumoniae</i> в России
Респираторные хинолоны	Нецелесообразно использование в качестве препаратов выбора при отсутствии факторов риска терапевтической неудачи (сопутствующие заболевания, предшествующий прием АПМ)
<b>По выбору препарата (тяжелая ВП)</b>	
$\beta$ -Лактамы (в т.ч. цефотаксим, цефтриаксон) в качестве монотерапии	Не перекрывают спектр потенциальных возбудителей, в частности <i>L. pneumophila</i>

**Таблица 18. Наиболее распространенные ошибки антибактериальной терапии ВП у взрослых (продолжение)**

Карбапенемы (имипенем, меропенем)	Применение в качестве стартовой терапии экономически не оправдано; могут использоваться только при аспирации и подозрении на инфекцию, вызванную <i>P.aeruginosa</i> (кроме эртапенема)
<b>Назначение</b>	<b>Комментарий</b>
Антисинтетные цефалоспорины III поколения (цефтазидим, цефоперазон)	Уступают по активности в отношении <i>S.pneumoniae</i> цефотаксиму и цефтриаксону; использование оправдано только при подозрении на инфекцию, вызванную <i>P.aeruginosa</i>
Ампициллин	Не перекрывают спектр потенциальных возбудителей тяжелой ВП, в частности <i>S.aureus</i> и большинства энтеробактерий
<b>По выбору пути введения</b>	
Отказ от ступенчатой терапии	Ступенчатая терапия позволяет существенно сократить затраты на лечение, не ухудшая прогноз. В большинстве случаев перевод на пероральный прием антибиотиков возможен на 2-3 день терапии

Внутримышечное введение антибиотиков при тяжелой ВП	Нецелесообразно ввиду возможного снижения скорости и степени абсорбции препарата в системный кровоток
<b>По срокам начала терапии</b>	
Позднее начало антибактериальной терапии	Отсрочка с назначением антибиотиков с момента госпитализации на 4 ч и более существенно ухудшает прогноз.
<b>По длительности терапии</b>	
Частая смена АМП в процессе лечения, «объясняемая» опасностью развития резистентности	Смена АМП в процессе лечения, за исключением случаев клинической неэффективности, и/или непереносимости является нецелесообразной. Показания для замены антибиотика: <ul style="list-style-type: none"> <li>• клиническая неэффективность, о которой можно судить через 48-72 ч терапии;</li> <li>• развитие серьезных нежелательных явлений, требующих отмены антибиотика;</li> <li>• высокая потенциальная токсичность антибиотика, ограничивающая длительность его применения</li> </ul>
Продолжение АБ терапии до полного исчезновения всех клинико-лабораторных показателей	Основным критерием отмены антибиотика является обратное развитие клинических симптомов ВП: <ul style="list-style-type: none"> <li>• нормализация температуры тела;</li> <li>• уменьшение кашля</li> <li>• уменьшение объема и/или улучшения характера мокроты и др.</li> </ul> Сохранение отдельных лабораторных и/или рентгенологических изменений не является абсолютным критерием к продолжению антибиотикотерапии

## XVII. Профилактика

В настоящее время с целью профилактики ВП используются пневмококковая и гриппозная вакцины.

Целесообразность применения пневмококковой вакцины объясняется, прежде всего, тем, что и сегодня *S. pneumoniae* остается ведущим возбудителем ВП у взрослых и, несмотря на доступную эффективную антибактериальную терапию, обуславливает высокую заболеваемость и летальность. С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе и пневмококковой ВП с вторичной бактериемией применяют 23-валентную неконъюгированную вакцину, содержащую очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae* (категория доказательств А).

Категории лиц, которым рекомендуется проведение пневмококковой вакцинации, представлена в таблице 19.

**Таблица 19. Рекомендации по использованию неконъюгированной пневмококковой вакцины [Комитет советников по иммунизационной практике (ACIP), 1997]**

Популяции, которым рекомендована вакцинация	Степень доказательности <sup>1</sup>	Ревакцинация <sup>2</sup>
Пациенты в возрасте > 65 лет <sup>3</sup> без иммунодефицита	A	Вторая доза рекомендована, если вакцина была получена > 5 лет назад и на момент её применения пациенту было < 65 лет
Лица в возрасте > 2 и < 65 лет с хроническими заболеваниями: <ul style="list-style-type: none"> <li>• сердечно-сосудистой системы (например, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатии)</li> <li>• лёгких (например, ХОБЛ)</li> <li>• сахарным диабетом</li> <li>• алкоголизмом</li> <li>• печени (цирроз)</li> <li>• ликвореей</li> </ul>	A A B B B	Не рекомендуется
Лица в возрасте > 2 и < 65 лет с функциональной или органической асплениями (например, с серповидно-клеточной анемией, после спленэктомии)	A	Если в возрасте > 10 лет, рекомендована ревакцинация через 5 лет после предыдущей дозы
Лица в возрасте > 2 и < 65 лет, живущие в определённых условиях окружающей среды или из особой социальной среды (например, аборигены Аляски и др.)	C	Не рекомендуется

Лица с иммунодефицитными состояниями в возрасте > 2 лет, включая пациентов с: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ВИЧ-инфекцией;</li> <li>• лейкемией;</li> <li>• болезнью Ходжкина;</li> <li>• множественной миеломой;</li> <li>• генерализованными злокачественными новообразованиями;</li> <li>• на иммуносупрессивной терапии (включая химиотерапию);</li> <li>• хронической почечной недостаточностью;</li> <li>• нефротическим синдромом;</li> <li>• органной недостаточностью или трансплантатом костного мозга</li> </ul>	С	Однократная ревакцинация, если прошло, как минимум, 5 лет с момента получения первой дозы
--	---	---

*Примечание:*<sup>1</sup> А – достоверные эпидемиологические данные и значительные клинические преимущества использования вакцины; В – умеренные доказательства эффективности использования вакцины; С – эффективность вакцинации не доказана, однако, высокий риск развития заболевания, потенциальные преимущества и безопасность вакцины создают основу для проведения иммунизации.

<sup>2</sup> степень доказательности для всех рекомендаций по ревакцинации – С

<sup>3</sup> если иммунизационный статус неизвестен, пациентам этих групп рекомендована вакцинация.

Поскольку пациентам, нуждающимся во введении пневмококковой вакцины, нередко требуется применение и гриппозной вакцины, то следует помнить, что обе вакцины могут вводиться одновременно (в разные руки) без увеличения частоты нежелательных реакций или снижения иммунного ответа (*категория доказательств А*).

Эффективность гриппозной вакцины в предотвращении развития гриппа и его осложнений (в т. ч. и ВП) у здоровых лиц моложе 50 лет оценивается весьма высоко (*категория доказательств А*).

У лиц в возрасте 65 лет и старше вакцинация оказывается умеренно эффективной, но при этом способна снизить частоту эпизодов инфекции верхних дыхательных путей, ВП, госпитализации и смерти (*категория доказательств С*).

Выделяют следующие целевые группы для проведения вакцинации:

- Лица старше 50 лет;
- Лица, проживающие в домах длительного ухода для престарелых;
- Пациенты с хроническими бронхолегочными (включая бронхиальную астму) и сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- Взрослые, подлежащие постоянному медицинскому наблюдению и находившиеся на стационарном лечении в предшествующем году по поводу метаболических расстройств (включая сахарный диабет), заболеваний почек, гемоглобинопатии, иммунодефицитного состояния (включая ВИЧ-инфекцию);
- Женщины во II и III триместрах беременности.

Поскольку вакцинация медицинских работников уменьшает риск летального исхода среди пациентов отделений сестринского ухода, то показания к ее проведению расширяются за счет включения таких контингентов как:

- Врачи, медсестры и другой персонал больниц и амбулаторных учреждений
- Сотрудники отделений длительного ухода
- Члены семей (включая и детей) лиц, входящих в группы риска
- Медицинские работники, осуществляющие уход на дому за лицами, входящими в группы риска.

Оптимальное время для проведения вакцинации это октябрь-первая половина ноября. Вакцинация проводится ежегодно, так как уровень защитных антител снижается в течение года (*категория доказательств А*).

## XIX. Режим дозирования АМП для эмпирической терапии ВП у взрослых (табл.20)

Таблица 20. Режим дозирования АМП у взрослых больных ВП

Препараты	Внутри	Парентерально	Примечания
<b>Природные пенициллины</b>			
Бензилпенициллин	-	2 млн. ЕД 4-6 раз в сутки	
Бензилпенициллин прокаиин	-	1,2 млн. ЕД 2 раза в сутки	
<b>Аминопенициллины</b>			
Амоксициллин	0,5-1 г 3 раза в сутки	-	Независимо от приема пищи
Ампициллин	Не рекомендуется	1-2 г 4 раза в сутки	Низкая биодоступность при приеме внутрь
<b>Ингибиторозащищенные пенициллины</b>			
Амоксициллин/ клавуланат	0,625 г 3 раза в сутки или 1 – 2 г 2 раза в сутки	1,2 г 3-4 раза в сутки	Во время еды
Ампициллин/ сульбактам	-	1,5 г 3-4 раза в сутки	
Амоксициллин/ сульбактам	1 г 3 раза в сутки или 2 г 2 раза в сутки	1,5 г 3 раза в сутки	Независимо от приема пищи
Тикарциллин/ клавуланат	-	3,2 г 3 раза в сутки	
Пиперациллин/ тазобактам	-	4,5 г 3 раза в сутки	
<b>Цефалоспорины III поколения</b>			
Цефотаксим	-	1-2 г 2-3 раза в сутки	

Цефтриаксон	-	1-2 г 1 раз в сутки	
<b>Цефалоспорины IV поколения</b>			
Цефепим	-	1-2 г 2 раза в сутки	
<b>Ингибиторозащищенные цефалоспорины</b>			
Цефоперазон/ сульбактам	-	2-4 г 2 раза в сутки	
<b>Карбапенемы</b>			
Имипенем	-	0,5 г 3-4 раза в сутки	
Меропенем	-	0,5 г 3-4 раза в сутки	
Эртапенем	-	1 г 1 раз в сутки	
<b>Макролиды</b>			
Азитромицин	0,251 – 0,5 г 1 раз в сутки или 2 г однократно <sup>2</sup>	0,5 г 1 раз в сутки	За 1 ч до еды
Кларитромицин	0,5 г 2 раза в сутки	0,5 г 2 раза в сутки	Независимо от приема пищи
Кларитромицин СР	1 г 1 раз в сутки		Во время еды
Джозамицин	1 г 2 раза в сутки или 0,5 г 3 раза в сутки		Независимо от приема пищи
Спирамицин	3 млн МЕ 2 раза в сутки	1,5 млн МЕ 3 раза в сутки	Независимо от приема пищи
Эритромицин	Не рекомендуется	0,5-1,0 г 4 раза в сутки	

Препараты	Внутри	Парентерально	Примечания
<b>Линкозамиды</b>			
Клиндамицин	0,3-0,45 г 4 раза в сутки	0,3-0,9 г 3 раза в сутки	До еды
<b>Ранние фторхинолоны</b>			
Ципрофлоксацин	0,5-0,75 г 2 раза в сутки	0,4 г 2 раза в сутки	До еды. Одновременный прием антацидов, препаратов Mg, Ca, Al ухудшает всасывание
<b>Респираторные фторхинолоны</b>			
Левифлоксацин	0,5 г 1 раз в сутки	0,5 г 1 раз в сутки	Независимо от приема пищи.
Моксифлоксацин	0,4 г 1 раз в сутки	0,4 г 1 раз в сутки	Одно-временный прием антацидов, препаратов Mg, Ca, Al ухудшает всасывание
Гемифлоксацин	320 мг 1 раз в сутки	-	
<b>Аминогликозиды</b>			
Амикацин	-	15-20 мг/кг 1 раз в сутки	
<b>Другие препараты</b>			
Рифампицин		0,3-0,45 г 2 раза в сутки	За 1 ч до еды
Метронидазол	0,5 г 3 раза в сутки	0,5 г 3 раза в сутки	После еды
Линезолид	0,6 г 2 раза в сутки	0,6 г 2 раза в сутки	Независимо от приема пищи

*Примечание:* <sup>1</sup>В первые сутки назначается двойная доза – 0,5 г;

<sup>2</sup>лекарственная форма азитромицина пролонгированного действия

## Литература

1. А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский, и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике у взрослых. М.: Атмосфера, 2006.
2. Статистические материалы “Заболеваемость населения России в 2006 году”. ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Росздрава. Available from: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/letters/60>.
3. Российский статистический ежегодник – 2006. М: ИИЦ “Статистика России”, 2007.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Смоленск: МАКМАХ, 2006.
5. L.M. Mandell, R.G. Wunderink, A. Anzueto, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): S27-72.
6. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. European Respiratory Journal. 2005; 26: 1138-1180.
7. Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F., et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis 2000; 31: 383-421.
8. BTS Pneumonia Guidelines Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – 2004 update. Available from: [www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk)
9. W.S. Lim, S.V. Baudouin, R.C. George, et al. British Thoracic

Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – update 2009. *Thorax* 2009; 64 (Suppl III): iii1-55.

10. Heffelfinger J.D., Dowell S.F., Jorgensen J.H., et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *S. pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1399-1408.

11. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Mortal. Morbid. Wkly Rep.* 1997; 46(R-8)

12. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Mortal. Morbid. Wkly Rep. Recomm Rep* 2005; 54 (RR-8):1-40.

13. Low D.E. Trends and significance of antimicrobial resistance in respiratory pathogens. *Curr Opin Infect Dis* 2000; 13: 145-153.

14. Metlay J.P. Update of community-acquired pneumonia: impact of antibiotic resistance on clinical outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 163-167.

15. Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infectious. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 165-172.

16. Metlay J.P., Fine M.J. Testing strategies in the initial management of patient with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003; 138:109-18.

17. Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 275:134-141.

18. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, e.a. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-382.

19. Metersky M.L. Community-acquired pneumonia: process of care studies. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 169-174.

20. Charles P.G.P., Wolfe R., Whitby M., et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 375-384.

21. В.А. Руднов, А.А. Фесенко, А.В. Дрозд. Сравнительный анализ информационной значимости шкал для оценки тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2007; 9: 330-336.

22. G. Dimopoulos, D.K. Matthaiou, D.E. Karageorgopoulos, et al. Short versus Long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia. *Drugs* 2008; 68: 1841-1854.

23. J.Z. Li, L.G. Winston, D.H. Moore. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2007; 120: 783-790.

24. N. Maimon, C. Nopmaneejumrulers, T.K. Marras. Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. *Eur Resir J* 2008; 31: 1068-1076.

25. E. Robenshtok, D.Shefet, A. Gafter-Gvili, e.a Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD004418.

26. Н.В. Иванчик, С.Н. Козлов, С.А. Рачина, и соавт. Этиология фатальных внебольничных пневмоний у взрослых. *Пульмонология* 2008; 6: 53-58.

27. Гучев И.А., Раков А.Л., Синопальников А.И., и соавт. Влияние химиопрофилактики на заболеваемость пневмонией в организованном коллективе. *Военно-мед журн* 2003; 3: 54-61.

28. А.И. Синопальников, Р.С. Козлов. Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение. *Руководство для врачей.* М: М-Вести, 2008.



29. R. el Moussaoui, C.A.J.M de Borgie, P. van den Broek, et.al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomized double blind study. *BMJ* 2006; 332 (7554):1355.

30. С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Е.П. Шаль, и соавт. Оценка адекватности медицинской помощи при внебольничной пневмонии в стационарах различных регионах РФ: опыт использования индикаторов качества. *Пульмонология* 2009; №3: 5-13.

31. С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Е.П. Шаль, и соавт. Анализ практики лечения амбулаторных пациентов с внебольничной пневмонией: какие факторы определяют предпочтения врачей? *Российские медицинские вести* 2010; №2 (принята к публикации).

32. С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Е.П. Шаль, и соавт. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах г. Смоленска. *Пульмонология* 2010; №2 (принята к публикации).

## Приложение 1

### Правила получения мокроты для культурального исследования

1. Мокрота собирается в как можно более ранние сроки с момента госпитализации и до начала АБТ
2. Перед сбором мокроты необходимо почистить зубы, внутреннюю поверхность щёк, тщательно прополоскать рот водой.
3. Пациентов необходимо проинструктировать о необходимости глубокого откашливания для получения содержимого нижних отделов дыхательных путей, а не рото- или носоглотки.
4. Сбор мокроты необходимо производить в стерильные контейнеры, которые должны быть доставлены в микробиологическую лабораторию не позднее, чем через 2 ч с момента получения материала.

### Правила получения крови для культурального исследования

1. Для получения гемокультуры целесообразно использовать коммерческие флаконы с питательной средой.
2. Место венепункции обрабатывается вначале 70% этиловым спиртом, затем 1-2% раствором йода.
3. После высыхания антисептика из каждой вены отбирается не менее 10,0 мл крови (оптимальное соотношение кровь/среда должно быть 1:5-1:10). Место венепункции нельзя пальпировать после обработки антисептиком.
4. Транспортировка образцов в лабораторию осуществляется при комнатной температуре немедленно после их получения.

## Приложение 2

## I. Шкала PORT [M.J. Fine и соавт., 1997]

## Алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода при ВП

Таблица 1. Балльная оценка факторов риска при ВП<sup>1</sup>

Параметр	Баллы
<b>Демографические характеристики</b>	
Мужчина	возраст (лет)
Женщина	возраст (лет) – 10
Пребывание в доме престарелых/ учреждении длительного ухода	+ 10
<b>Сопутствующие заболевания</b>	
Злокачественное новообразование	+ 30
Заболевания печени	+ 20
Застойная сердечная недостаточность	+ 10
Цереброваскулярные заболевания	+ 10
Заболевания почек	+ 10
<b>Физикальные признаки</b>	
Нарушение сознания	+ 20
Частота дыхания > 30/мин	+ 20
Систолическое давление < 90 мм рт.ст.	+ 20
Температура < 35°C или > 40°C	+ 15
Пульс > 125/мин	+ 10
<b>Лабораторные и рентгенологические данные</b>	
pH артериальной крови < 7,35	+ 30
Мочевина крови > 10,7 ммоль/л	+ 20
Натрий крови < 130 ммоль/л	+ 20
Глюкоза крови > 14 ммоль/л	+ 10
Гематокрит < 30%	+ 10
PaO <sub>2</sub> < 60 мм рт.ст. или SaO <sub>2</sub> < 90%	+ 10
Плевральный выпот	+ 10

## Приложение 2

Примечание:

В рубрике «*Злокачественные новообразования*» учитываются случаи опухолевых заболеваний, манифестирующих «активным» течением или диагностированных в течение последнего года, исключая базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи.

В рубрике «*Заболевания печени*» учитываются случаи клинически и/или гистологически диагностированного цирроза печени и хронического активного гепатита.

В рубрике «*Застойная сердечная недостаточность – ЗСН*» учитываются случаи застойной сердечной недостаточности вследствие систолической или диастолической дисфункции левого желудочка, документированные данными анамнеза, физического обследования, результатами рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографии, сцинтиграфии миокарда или вентрикулографии.

В рубрике «*Цереброваскулярные заболевания*» учитываются случаи актуального инсульта, транзиторной ишемической атаки или документированные КТ или МРТ головного мозга остаточные явления после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения.

В рубрике «*Заболевания почек*» учитываются случаи анамнестически подтвержденных хронических заболеваний почек или повышение концентрации креатинина/остаточного азота мочевины в сыворотке крови.

Простые в употреблении калькуляторы подсчета баллов по этой шкале доступны в настоящее время в Интернете (<http://ursa.kcom.edu/CAPcalc/default.htm>, <http://ncemi.org>, [www.emedhomom.com/dbase.cfm](http://www.emedhomom.com/dbase.cfm)).

Приложение 2

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 (ОИТ)

II. Шкала CURB/CRB-65 [W.S.Lim и соавт, 2003]

I. Алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при ВП (шкала CURB-65)

Симптомы и признаки:

- Нарушение сознания (Confusion)
- Азот мочевины крови > 7 ммоль/л (Urea)
- Частота дыхания ≥ 30/мин (Respiratory rate)
- Систолическое АД < 90 или диастолическое АД ≤ 60 мм рт. ст. (Blood pressure)
- Возраст ≥ 65 лет (65)



Приложение 2

III. Алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при ВП (шкала CRB-65)

Симптомы и признаки:

- Нарушение сознания (Confusion)
- Частота дыхания ≥ 30/мин (Respiratory rate)
- Систолическое АД < 90 или диастолическое АД ≤ 60 мм рт. ст. (Blood pressure)
- Возраст ≥ 65 лет (65)



## Приложение 2

## IV. Шкала SMART-COP [P.G.P.Charles и соавт, 2008]

## А. Оцениваемые параметры

	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	Частота дыхания > 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 <sub>2</sub> * < 70 мм рт. ст. или SpO <sub>2</sub> < 94% или PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 333 в возрасте < 50 лет PaO <sub>2</sub> * < 60 мм рт. ст. или SpO <sub>2</sub> < 90% или PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 в возрасте > 50 лет	2
P	pH* артериальной крови < 7,35	2
Общее кол-во баллов		

Примечание:\* не оцениваются в шкале SMRT-CO

## Приложение 2

## Б. 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)

## В. 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)

### Приложение 3

#### Индикаторы качества медицинской помощи при ВП у госпитализированных пациентов\*

Индикатор качества	Целевой уровень, %
Рентгенологическое исследование органов грудной клетки при наличии клинических признаков ВП в течение 24 ч с момента госпитализации (если не выполнено амбулаторно)	100
Бактериологическое исследование мокроты до назначения антибиотиков	50
Бактериологическое исследование крови до назначения антибиотиков при тяжелой ВП	100
Введение первой дозы системного АМП в срок < 4 ч (при септическом шоке < 60 мин ) с момента госпитализации	100
Соответствие стартового режима антибактериальной терапии национальным или составленным на их основе локальным рекомендациям/стандартам терапии	90
Использование ступенчатой антибактериальной терапии	80
Наличие рекомендаций по вакцинации пневмококковой вакциной и гриппозной вакциной (в осенне-зимний сезон) пациентам из группы риска	100

*Примечание:*\* Традиционно применяющиеся параметры оценки качества лечения некоторых заболеваний (детальность, частота госпитализаций в ОРИТ, длительность пребывания в стационаре) характеризуются низкой чувствительностью при ВП, их использование в качестве индикаторов не рекомендуется.

### Приложение 4

#### Список международных (непатентованных) и патентованных (торговых) названий основных антибактериальных средств, применяющихся для лечения ВП (жирным шрифтом выделены препараты основного производителя)

Генерическое название (международное непатентованное название)	Торговые (патентованные) названия
Азитромицин	Сумамед Хемомицин Зетамакс ретард
Амоксициллин	Флемоксин солютаб Хиконцил
Амоксициллин/клавуланат	Аугментин Амоксиклав Флемоклав солютаб
Амоксициллин/сульбактам	Трифамокс ИБЛ
Ампициллин	Пентрексил
Ампициллин/сульбактам	Уназин
Гемифлоксацин	Фактив
Джозамицин	Вильпрафен Солютаб
Доксициклин	Вибрамицин Юнидокс солютаб
Имипенем/циластатин	Тиенам
Кларитромицин	Клацид Клацид СР Фромилид Фромилид Уно
Клиндамицин	Далацин Ц Климицин
Левифлоксацин	Таваник Флексид
Линезолид	Зивокс

## Приложение 4

Меропенем	Меронем
Метронидазол	Флагил Метрогил Трихопол
Моксифлоксацин	Авелокс
Пиперациллин/тазобактам	Тазоцин
Рифампицин	Рифадин Бенемицин Римактан
Спирамицин	Ровамицин
Тикарциллин/клавуланат	Тиментин
Цефепим	Максипим
Цефоперазон/сульбактам	Сульперазон
Цефотаксим	Клафоран Цефантрал
Цефтриаксон	Роцефин Лендацин Лонгацеф
Цефуроксим	Зинацеф Кетоцеф
Ципрофлоксацин	Ципробай Ципринол Цифран
Эритромицин	Грюнамицин Эригексал Эрмицед
Эртапенем	Инванз