

А. Я. Дзюблик

**ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ  
У ВЗРОСЛЫХ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ БОЛЬНЫХ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Внебольничная пневмония продолжает привлекать к себе внимание многочисленных специалистов во всем мире. Это связано в первую очередь с тем, что данная патология остаётся одним из наиболее распространённых заболеваний человека, которая нередко приводит к неблагоприятным исходам и значительным экономическим потерям.

Диагностические исследования при ВП направлены на верификацию диагноза, идентификацию возбудителя, оценку тяжести течения и прогноза заболевания, выявление осложнений. Диагностический алгоритм при подозрении на ВП включает сбор анамнеза, оценку жалоб, физическое обследование, комплекс лабораторных и инструментальных исследований, объем которых определяется тяжестью течения ВП, наличием и характером осложнений, сопутствующими заболеваниями.

Из лабораторных методов исследования всем больным рекомендуется выполнение общего анализа крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы.

Госпитализированным больным ВП рекомендуется: 1) биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин); 2) исследование воспалительных биомаркеров в сыворотке крови (С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин и др.). По мнению многих специалистов, предпочтение следует отдавать СРБ, так как определение остальных маркеров более дорогостоящее и менее доступно, а также не продемонстрировало значимых преимуществ при ВП по сравнению с СРБ.

При наличии плевральной жидкости в достаточном количестве рекомендуется её исследование с определением рН, активности ЛДГ, содержания белка и проведением цитологического обследования. Возникновение острой ЛН с  $SpO_2 < 90\%$  по данным пульсоксиметрии и во всех случаях тяжелой ВП показано исследование газов артериальной крови с определением  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ , рН, бикарбонатов, лактата.

В лабораторной диагностике ВП крайне важное место занимают микробиологические методы верификации возбудителя заболевания. Микробиологическая диагностика включает бактериологические и вирусологические методы, причем проведение их целесообразно только у госпитализированных пациентов. В амбулаторных условиях они рутинно не проводятся из-за недостаточной информативности и в связи с отсутствием существенного влияния на тактику лечения и прогноз.

К бактериологическим методам относят бактериоскопию, культуральное исследование мокроты, БАЛ и трахеального аспирата, быстрые иммунохроматографи-

ческие тесты на наличие антигенурии пневмококка и легионеллы серогруппы 1, а также ПЦР диагностику.

Первый этап исследования предполагает бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму, для оценки качества образца и пригодности для дальнейшего обследования. Диагностический критерий качественной мокроты — наличие более 25 сегментоядерных лейкоцитов и не более 10 эпителиальных клеток в поле зрения при просмотре, как минимум, 20 полей зрения (под увеличением  $\times 100$ ). При несоответствии критериям качественной мокроты дальнейшее культуральное исследование образца нецелесообразно, так как в этом случае изучаемый материал может быть значительно контаминирован содержимым ротовой полости.

Культуральное исследование предполагает посев клинических образцов на селективные и дифференциально-диагностические среды, их последующую идентификацию с помощью различных методов (биохимические тесты, время-пролетная масс-спектрометрия) и определение чувствительности выделенных изолятов к антибактериальным препаратам (АБП). Интерпретация результатов культурального исследования мокроты и ТА должна проводиться с учетом бактериоскопии и клинических данных, так как данные образцы могут быть контаминированы микрофлорой полости рта и верхних дыхательных путей.

При тяжелой ВП объем бактериологических исследований должен быть расширен и дополнительно включать культуральное исследование двух образцов венозной крови.

Для экспресс-диагностики пневмококковой ВП используется иммунохроматографический тест, предусматривающий выявление пневмококкового клеточного полисахарида в моче. Тест демонстрирует приемлемую чувствительность (50–80 %) и достаточно высокую специфичность ( $> 90\%$ ) при ВП у взрослых по сравнению с культуральными методами. Его использование особенно важно при невозможности получения качественного респираторного образца и обследовании пациентов, получавших системную АБТ.

Для диагностики ВП, вызванной *L. pneumophila* серогруппы I, используется иммунохроматографический тест, чувствительность которого составляет 70–95 %, а специфичность достигает 95 %. Отрицательный тест не исключает окончательно диагноза легионеллезной пневмонии, так как он не валидирован для выявления *L. pneumophila* других серогрупп и легионелл других видов. Однако, по данным эпидемиологических исследований, на долю *L. pneumophila* серогруппы I приходится не менее 80 % случаев внебольничного легионеллеза.

Новым в этиологической диагностике ВП является генетический подход, который включает в себя все спе-

цифические методы, направленные на анализ молекулы ДНК или РНК. Широкое распространение приобретает выделение геномов с помощью ПЦР, ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), а также ПЦР в реальном времени. К преимуществам метода ПЦР относят высокую специфичность и чувствительность, возможность дифференциации штаммовой диагностики и быстрой идентификации возбудителя. Метод позволяет выявлять несколько копий геномной ДНК или РНК в исследованном клиническом материале. Регистрация интенсивности флуоресценции позволяет определить количество инфекционного агента в пробе исходного материала. В последние годы появилась возможность проводить мультиплексную (множественную) ПЦР и регистрировать в одной реакции несколько инфекционных агентов, используя различные флуоресцирующие окрашивания. ПЦР и ее модификации, в частности ПЦР в реальном времени (ПЦР-РТ), применяются в основном для идентификации *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *B. pertussis*.

Современные методы обнаружения респираторных вирусов основаны на выявлении РНК/ДНК возбудителей с помощью ПЦР и антигенов методами иммунохроматографии, ИФА, иммунофлуоресценции. Их главное достоинство — это возможность верификации возбудителя в течение 12 часов.

Ключевыми преимуществами метода иммунохроматографии является его простота, быстрое получение результата (через 10–15 минут), доступность клинического материала для исследования и возможность выполнения после начала АБТ без существенного снижения информативности, а также то, что он может быть выполнен у постели больного. В настоящее время мы располагаем быстрыми тестами для идентификации вирусов гриппа А и В, аденовируса и респираторно-синцитиального вируса.

Инструментальная диагностика при ВП включает лучевые методы исследования (рентгенография, компьютерная томография органов грудной полости), пульсоксиметрию, ультразвуковые исследования, фибробронхоскопию, электрокардиографическое исследование (ЭКГ).

Всем пациентам с подозрением на ВП рекомендуется обзорная рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях, которую следует выполнять в начале заболевания и не раньше чем через 14 дней после начала антибактериальной терапии. Рентгенография может быть выполнена и более ранние сроки при возникновении осложнений или существенном изменении клинической картины.

В последние годы в диагностике ВП всё чаще используется компьютерная томография высокого разрешения. Это наиболее информативная методика лучевой диагностики, хотя и не является обязательным методом исследования. Она выполняется при наличии определенных показаний: 1) у пациента с очевидной клинической симптоматикой пневмонии изменения в лёгких на рентгенограмме отсутствуют (это возможно при обезвоживании организма, глубокой нейтропении, ранних стадиях заболевания — 24–48 ч от начала процесса,

*Pneumocystis jiroveci* — инфекции у больных СПИДом); 2) при рентгенологическом исследовании пациента с предполагаемой пневмонией выявлены нетипичные для данного заболевания изменения (обтурационный ателектаз, инфаркт лёгкого вследствие тромбоэмболии лёгочной артерии, абсцесс лёгкого и др.); 3) рецидивирующая пневмония, при которой инфильтративные изменения возникают в той же доле (сегменте), что и в предыдущем эпизоде заболевания, или затяжная пневмония, при которой длительность существования инфильтративных изменений в лёгочной ткани превышает 4 нед.

Всем пациентам с подозрением на ВП рекомендуется пульсоксиметрия с измерением SpO<sub>2</sub> для выявления ЛН и оценки выраженности гипоксемии. Пульсоксиметрия является простым и надежным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке и оценивать ее эффективность.

Кроме того, всем госпитализированным пациентам с ВП рекомендуется ЭКГ в стандартных отведениях.

Всем пациентом с ВП в случае подозрения на наличие парапневмонического экссудативного плеврита рекомендуется трансторакальное ультразвуковое исследование грудной полости. Оно позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью определять наличие плеврального выпота, оценивать его характеристики (вероятный трансудат или экссудат), выявлять пациентов с подозрением на наличие эмпиемы плевры. В последние годы появились данные о возможности использования УЗИ легких для выявления легочной консолидации (выполняется по специальному протоколу). Неинвазивность, быстрота выполнения, доступность, отсутствие необходимости в транспортировке больных позволяют рассматривать УЗИ легких как перспективный “прикроватный” метод диагностики пневмонии, который особенно актуален у больных ОИТ.

Фибробронхоскопия не является обязательным методом исследования при ВП, выполняется только при наличии определенных показаний. Она используется в большинстве случаев как инструмент дифференциальной диагностики ВП с другими заболеваниями и её проведение может обсуждаться при наличии показаний к микробиологическому исследованию инвазивных респираторных образцов (БАЛ, образец, полученный при помощи “защищенной” браш-биопсии).

Значительных изменений в подходах к лечению больных пневмонией не наступило. По-прежнему перед врачом возникает три важных вопроса: Где лечить больного? Чем лечить? Как долго лечить? Для ответа на первый вопрос предложены различные прогностические шкалы. Всем амбулаторным пациентам с ВП для оценки прогноза рекомендуется использовать шкалу CURB/CRB-65; у госпитализированных пациентов наряду с CURB/CRB-65 может использоваться индекс тяжести пневмонии/шкала PORT. Для оценки тяжести и определения показаний к госпитализации в ОИТ всем госпитализированным пациентам с ВП рекомендуется использовать критерии IDSA/ATS или шкалу SMART-COP.

Центральное место в лечении больных ВП занимает антимикробная терапия, направленная на подавление жизнедеятельности возбудителей заболевания.

Поскольку пневмония является острым инфекционным, преимущественно бактериальной этиологии заболеванием, то её основу составляют антибиотикотерапия. Всем пациентам с диагнозом ВП в как можно более короткие сроки должны назначаться системные антибактериальные препараты. Выбор препаратов для стартовой АМТ осуществляется эмпирически с учетом тяжести ВП и факторов, определяющих спектр потенциальных возбудителей и профиль антибиотикорезистентности.

Цель антибиотикотерапии — полная ликвидация (эрадикация) бактерий, поскольку, как отметил Ф. Ницше, всё, что нас не убивает, делает нас ещё сильнее. Терапия, которая не ведёт к эрадикации возбудителя, приводит к селекции и распространению резистентных микроорганизмов, что неизбежно снижает эффективность последующего лечения. В тоже время мёртвые бактерии не мутируют.

При проведении антибактериальной терапии необходимо помнить о трёх законах: 1) она назначается эмпирически; 2) она должна быть начата как можно раньше; 3) оценка степени тяжести состояния подразумевает выбор места лечения (амбулаторное, в отделении общего профиля или ОИТ).

По-прежнему всех больных в зависимости от тяжести течения, наличия хронических сопутствующих заболеваний и предварительного приёма антибактериальных препаратов стратифицируют в четыре группы. Пациенты первой и второй групп должны лечиться в амбулаторных условиях с использованием пероральных форм антибиотиков, а третьей и четвертой — в стационаре, начиная с парентерального введения этих лекарственных средств. У пациентов первой группы с лёгким течением ВП, без хронических сопутствующих заболеваний и не принимавших за последние 3 мес системные антибиотики  $\geq 2$  дней, в качестве препарата выбора рекомендуется амоксициллин. В связи с последовательно возрастающей устойчивостью пневмококков к макролидам в нашей стране, эти антибиотики, а также респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) и доксициклин рассматриваются в качестве альтернативных средств.

У больных второй группы с лёгким течением ВП, сопутствующими заболеваниями и/или принимавших за последние 3 мес системные антибиотики  $\geq 2$  дней препаратами выбора являются защищённые аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам), а альтернативными средствами — респираторные фторхинолоны или цефдиторен.

Цефдиторен это новый для нас цефалоспориин III поколения для перорального применения. Производится фармацевтической компанией Meiji Seika Kaisha (Япония) под торговым названием Спектрацеф. Антибиотик проявляет активность в отношении большинства возбудителей ВП второй группы. После приема внутрь натощак до 20 % абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается

через 2,5 часа. Связь с белками плазмы составляет 88 %. Гидролизует в кишечнике до неактивных метаболитов. Период полувыведения составляет 1,5 часа. Элиминация почками и с фекалиями. Применяется внутрь после еды два раза в сутки по 200 мг.

При госпитализации пациента с ВП необходимо, прежде всего, решить вопрос о месте лечения — отделение общего профиля или ОИТ. Крайне важным является быстрое выявление признаков тяжелой ВП, так как данные пациенты требуют неотложной помощи в условиях ОИТ. У пациентов третьей группы, госпитализированных в отделение общего профиля со среднетяжёлым течением ВП, в качестве препаратов выбора рекомендуются парентеральное введение аминопенициллина, преимущественно защищённого в сочетании с макролидом (per os) или цефалоспориин III поколения в комбинации с макролидом (per os). Альтернативными средствами являются респираторный фторхинолон или карбапенем (эртапенем) в сочетании с макролидом (per os), или цефтаролин в комбинации с макролидом (per os).

У больных четвертой группы с тяжёлым течением ВП без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* препаратами выбора являются парентеральные формы защищённого аминопенициллина в сочетании с макролидом или цефалоспориин III–IV поколения в комбинации с макролидом, или цефтаролин совместно с макролидом. В качестве альтернативы рекомендуется респираторный фторхинолон в сочетании с  $\beta$ -лактамым антибиотиком.

У пациентов этой группы при наличии факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* показано внутривенное применение цефалоспориин III–IV поколений, активного в отношении синегнойной палочки, в сочетании с аминогликозидом и ципрофлоксацином (левофлоксацином). Альтернативой могут быть внутривенное введение карбапенема (имипенем, меропенем, дорипенем) в комбинации с аминогликозидом или ципрофлоксацином (левофлоксацином).

Антибактериальные препараты выбора у пациентов с документированной/предполагаемой аспирацией являются ингибиторозащищённые  $\beta$ -лактамы, карбапенемы; альтернатива — комбинация цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом.

Как долго лечить больного ВП? У пациентов с нетяжёлым течением ВП антибактериальная терапия может быть завершена после достижения стойкой нормализации температуры тела в течение 3–4 дней. При таком подходе длительность лечения обычно составляет около 7 дней.

Курс антибактериальной терапии у больных с тяжёлым течением ВП не уточнённой этиологии составляет в среднем 10 дней.

Более длительные курсы антибактериальной терапии (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнённого заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S.aureus*, *Legionella spp.*, неферментирующие микроорганизмы (*P. aeruginosa* и др.).

Из патогенетических средств у больных с тяжёлым течением заболевания показано:

а) при наличии гипоксемии — оксигенотерапия. Гипоксемия при ВП чаще всего корректируется ингаляциями кислорода, по показаниям используются другие методы — неинвазивная вентиляция легких, искусственная вентиляция легких, в отдельных случаях — экстракорпоральная мембранная оксигенация;

б) при гиповолемии и дегидротации — употребление значительного количества жидкости как энтеральным путём, так и с помощью инфузионной терапии с использованием сбалансированных электролитных растворов (реосорбилакт);

в) при наличии острой лёгочной недостаточности — введение низкомолекулярного гепарина.

Муколитики, витамины, биогенные стимуляторы, противокашлевые и антигистаминные препараты, бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикоиды и иммуномодуляторы (за исключением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и препаратов Ig G для внутривенного введения) не рекомендованы для лечения больных ВП, а при неосложнённом течении заболевания — не целесообразно рутинно назначать системные кортикостероиды.

В последние годы всё большую роль в возникновении ВП играют респираторные вирусы. Они могут быть причиной, как первичной вирусной, так и вторичной вирусно-бактериальной пневмонии.

Наибольшее клиническое значение при таких пневмониях имеет инфицирование вирусами гриппа. В дополнение к антибиотикотерапии у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, рекомендуется назначение ингибиторов нейраминидазы — осельтамивира или занамивира. Ингибиторы нейраминидазы могут назначаться эмпирически пациентам с ВП, находящимся в критическом состоянии в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе. При эмпирическом назначении терапии целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на грипп методом ПЦР.

Первичная вирусная пневмония развивается обычно через 2–3 дня после типичного начала гриппа или другого ОРВИ. При этом внезапно усиливается кашель, боли в грудной клетке, появляется одышка. При аускультации лёгких выслушиваются сухие и влажные хрипы. В тяжёлых случаях появляются выраженная одышка, тахипноэ, цианоз, кровохарканье. «Апогеем» проявлений первичного вирусного поражения лёгких является острый респираторный дистресс-синдром, который

может привести к летальному исходу спустя 4–5 дней от начала заболевания.

Вторичная вирусно-бактериальная пневмония развивается, как правило, через 4–5 дней от начала гриппа или другого ОРВИ (иногда спустя одну-две недели). При этом обычно на фоне улучшения общего самочувствия вновь «возвращается» респираторная симптоматика: появляется продуктивный кашель с гнойной мокротой, усиливается одышка, повышается температура тела и др. Наиболее частыми бактериальными возбудителями заболевания являются *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *H. influenzae*. При рентгенологическом обследовании визуализируется пневмоническая инфильтрация в пределах нескольких сегментов, доли. В отдельных случаях обнаруживаются полости деструкции лёгочной ткани. Клинически характеризуется стремительным ухудшением самочувствия пациента и признаками нарастающей гипоксемии.

Наиболее эффективными средствами вторичной профилактики ВП в настоящее время являются пневмококковые и гриппозные вакцины. С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе пневмококковой ВП с бактериемией у взрослых используется 23-валентная неконъюгированная вакцина, содержащая очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae* и 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина. Вакцинация пневмококковыми вакцинами рекомендуется всем пациентам с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций.

Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно, оптимальное время — октябрь–первая половина ноября. Предпочтение у взрослых следует отдавать инактивированным вакцинам. Следует отметить, что при наличии показаний обе вакцины (пневмококковая и гриппозная) могут вводиться одновременно без увеличения частоты нежелательных лекарственных реакций или снижения иммунного ответа.

Так как ВП является острым заболеванием, в диспансеризации такие пациенты не нуждаются.

И в заключении я хотел бы привести цитату Альберта Эйнштейна: «Если есть проблема, есть решение; если нет решения — нет проблемы». Да пневмония сегодня является серьёзной глобальной проблемой, но с каждым годом появляются новые эффективные методы её решения.