

Эффективное лечение внебольничных пневмоний – реалии сегодняшнего дня

М.Н. Селюк¹, Н.Н. Козачок¹, О.В. Селюк²

¹Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

²Ирпенский военный госпиталь

В обзоре представлены основные положения ведения пациентов с внебольничными пневмониями. Даны современные алгоритмы диагностики пневмоний. Проанализированы различные шкалы тяжести течения заболевания. Описаны основные направления современной терапии внебольничных пневмоний у разных категорий пациентов. Концентрация на безопасной и эффективной антимикробной терапии. Представлены принципы выбора препарата, длительность применения, оценка результатов лечения.

Ключевые слова: пневмония, возбудители, тяжесть, протоколы ведения, диагностика, лечение, антимикробные препараты, макролиды.

Среди острых патологий человека наиболее распространенными являются инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП). Это одна из самых частых причин как временной потери трудоспособности, так и смерти. Такая статистика в Европейских странах, в частности и в Украине. Согласно последним данным МЗ Украины, в структуре заболеваемости взрослого населения в 2013 году традиционно доминировали болезни органов дыхания (29,85%). В структуре распространенности заболевания органов дыхания занимают второе место (12,20%), уступив только болезням системы кровообращения (38,03%) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от ИНДП занимает ведущее место во всем мире, хотя имеет ряд особенностей в странах с разным уровнем дохода.

В странах с высоким уровнем дохода более двух третей всего населения живет более 70 лет и умирает преимущественно от хронических болезней: сердечно-сосудистых заболеваний, хронической обструктивной болезни легких, раковых заболеваний, сахарного диабета или деменции. Смертность от инфекций ИНДП занимает пятое место. Легочные инфекции остаются единственной ведущей инфекционной причиной смерти. В странах со средним уровнем дохода около половины населения живет до 70 лет и основными причинами смерти также являются хронические болезни, а инфекции нижних дыхательных путей занимают четвертое место в общей структуре смертности. В странах с низким уровнем дохода до 70 лет доживает менее чем один из каждых пяти человек, а более одной трети всех случаев смерти происходит среди детей в возрасте до 15 лет. Люди умирают преимущественно от инфекционных болезней: легочных инфекций, диарейных заболеваний, ВИЧ/СПИДа, туберкулеза и малярии. Инфекции нижних дыхательных путей лидируют среди других причин смерти [2].

К ИНДП относят острый бронхит, обострение хронического бронхита, грипп, внебольничную пневмонию (ВП), обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и обострение бронхоэктазии.

Учитывая актуальность данной проблемы, Европейское респираторное общество (ERS) в сотрудничестве с Европейским обществом по клинической микробиологии и инфек-

ционным заболеваниям (ESCMID) опубликовало обновленное руководство по лечению данной патологии у взрослых в 2011 г., в котором освещены новые данные диагностики и лечения ИНДП, базирующиеся на оценке уровня доказательности данных (табл. 1–3).

Учитывая сходство клинических признаков ИНДП, в современных рекомендациях дано универсальное определение данной патологии.

Инфекция нижних дыхательных путей представляет собой остро развившееся (не более 21 дня) заболевание, основным проявлением которого является кашель в сочетании, по меньшей мере, с одним из симптомов поражения дыхательных путей (одышка, продукция мокроты, хрипы, боль в грудной клетке) при отсутствии очевидной диагностической альтернативы (синусит, бронхиальная астма и т.д.).

Пневмония – верифицируется, если при остро возникшем кашле выявляют один из следующих признаков: одышка, тахипноэ, лихорадка продолжительностью более 4 дней, физические данные (локальная крепитация и/или мелкопузырчатые хрипы, участок бронхиального дыхания, укорочение перкуторного звука).

Диагноз считается определенным при наличии рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани [3].

Согласно современным представлениям пневмония классифицируется на негоспитальную (внебольничную) и госпитальную (табл. 4).

Таблица 1

Уровень рекомендации

A	Обоснованное доказательство
B	Несостоятельное доказательство
C	Недостаточное доказательство

Таблица 2

Индекс уровня рекомендации (исследования, посвященные лечению и профилактике ИНДП)

1	Систематический обзор или мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований
2	Одно или несколько рандомизированных контролируемых исследований
3	Одно или несколько когортных исследований
4	Другое

Таблица 3

Индекс уровня рекомендации (все другие исследования)

1	Систематический обзор или мета-анализ когортных исследований
2	Одно или несколько когортных исследований
3	Другое

Классификация пневмоний [4]

Негоспитальная пневмония	Госпитальная пневмония
1. Негоспитальная пневмония у пациентов без выраженного иммунодефицита	1. Собственно госпитальная пневмония
2. Негоспитальная пневмония у пациентов с выраженным иммунодефицитом: а) синдром приобретенного иммунодефицита (ВИЧ/СПИД) б) другие заболевания/патологические состояния	2. Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП)
3. Аспирационная пневмония	3. Госпитальная пневмония у пациентов с выраженными нарушениями иммунитета: а) у реципиентов донорских органов; б) у пациентов, которые получают цитостатическую терапию
	4. Аспирационная пневмония

Семейный доктор в своей практике сталкивается, в основном, с ВП. Именно поэтому важно знать критерии определения ВП. Так, у пациента, выписавшегося из стационара, пневмония, развившаяся в течение месяца, должна еще рассматриваться как госпитальная. А это принципиально другие возбудители (преимущественно грамотрицательные) и при назначении терапии необходим подбор антимикробных средств с определенным спектром действия.

Таким образом, ВП – это острое заболевание, возникшее вне стационара или в стационаре в первые 48 ч от момента госпитализации по поводу нереспираторных причин и позднее 4 нед после выписки из него. Также к ВП относится пневмония, развившаяся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделениях длительного медицинского наблюдения ≥ 14 сут, – сопровождающаяся 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.

Этиология ВП

К числу наиболее распространенных возбудителей ВП относится, прежде всего, пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), доля которого составляет 30–50% случаев заболевания. Существенное значение в этиологии ВП имеют так называемые атипичные микроорганизмы – *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Их выявляют в 5–30% случаев заболевания. К редким (3–5%) возбудителям ВП относят *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, еще реже – другие энтеробактерии. Этиология пневмонии – один из факторов, определяющий степень тяжести заболевания (табл. 5) [2–4].

Выделяют четыре патогенетических механизма развития ВП:

- аспирация секрета ротоглотки;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;

- гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит, септический тромбоз флебит);
- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов (абсцесс печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

Наиболее часто встречаемыми причинами являются аспирация содержимого ротоглотки и ингаляционный путь. В норме в ротоглотке могут колонизироваться *Streptococcus pneumoniae*, при этом нижние отделы дыхательных путей остаются стерильными. Микроаспирация секрета ротоглотки, преимущественно во время сна, наблюдается практически у половины здоровых лиц. Но в норме кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность альвеолярных макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают элиминацию инфицированного секрета из нижних отделов дыхательных путей. При повреждении данных механизмов защиты развивается ВП.

Современная диагностика пневмонии базируется на клинической картине, результатах лабораторных и инструментальных исследований.

Диагноз ВП является определенным при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух из перечисленных клинических признаков:

- 1) острая лихорадка в начале заболевания ($t^{\circ} > 38,0^{\circ} C$);
- 2) кашель с мокротой;
- 3) физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);
- 4) лейкоцитоз $> 10 \times 10^9 / л$ и/или палочкоядерный сдвиг ($> 0\%$).

Среди исследований, рекомендованных в настоящее время, наиболее распространенным является микробиологический анализ мокроты. Результаты данного исследования за-

Таблица 5

Тяжесть заболевания в зависимости от этиологии ВП, в % (L. Mandell и соавт., 2000)

Микроорганизмы	Амбулаторные пациенты	Госпитализированные в терапевтические отделения
<i>S. pneumoniae</i>	5	17,3
<i>H. influenzae</i>	2,3	6,6
<i>S. aureus</i>	-	2,9
<i>M. pneumoniae</i>	24	13,7
<i>C. pneumoniae</i>		10,1
<i>L. pneumophila</i>	-	1,3
Этиология не установлена	48	Нет данных

висят от своевременности и правильности забора клинического материала. Необходимо четко следовать правилам забора мокроты.

- ✓ Мокроту необходимо собирать до начала антибактериальной терапии.
- ✓ Перед сбором мокроты пациент тщательно чистит зубы, внутреннюю поверхность щек и хорошо прополаскивает рот водой.
- ✓ Следует проконтролировать (проинструктировать пациента), чтобы откашливание было глубоким для получения содержимого из нижних дыхательных отделов.
- ✓ Сбор мокроты производится в стерильные контейнеры, которые доставляются в микробиологическую лабораторию не позднее чем через 2 ч.

Серологическую диагностику инфекций, вызванных *M. Pneumoniae*, *C. Pneumoniae* и *Legionella spp.* не рассматривают в ряду обязательных методов исследования, поскольку, с учетом повторного взятия сыворотки крови в острый период заболевания и в период 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.

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. pneumoniae* как возбудителя ВП целесообразность рутинного использования данного экспресс-теста у госпитализированных больных с ВП остается неясной. Показанием для его выполнения могут являться тяжелое течение заболевания, известные факторы риска легионеллезной пневмонии (например недавнее путешествие), неэффективность стартовой терапии [5].

Именно поэтому вопросы своевременной диагностики и правильного выбора лечения остаются приоритетными в работе клиницистов. Успех лечения пневмонии в значительной степени зависит от точности определения возбудителя. Но даже при современном оснащении бактериологической службы медицинского учреждения первично антибактериальное лечение назначают эмпирически с учетом анамнеза, клинической картины, эпидемиологической ситуации.

Также для верификации диагноза и определения возможно возбудителя в современных клиниках проводят иммунохроматографические тесты с определением в моче антигенов (*L. pneumoniae*, *S. pneumoniae*). Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является еще одним информативным исследованием для таких возбудителей, как *L. pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Для определения степени тяжести пневмонии рекомендовано исследование сывороточного С-реактивного белка и прокальцитонина. В то же время инвазивные методики, такие, как «защищенная» браш-биопсия, бронхоальвеолярный лаваж, трансторакальная биопсия и другие, рекомендованы при подозрении на туберкулез или отсутствии продуктивного кашля.

Согласно результатам современных бактериологических исследований, основными внеклеточными микроорганизмами при ИНДП являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* и *Moraxella catarrhalis*. В 5–20% случаев ИНДП вызваны внутриклеточными возбудителями, среди которых ведущая роль принадлежит *Mycoplasma pneumoniae*. Реже выявляют *Legionella spp.* и *Chlamydia spp.*

Сегодня необходимо помнить о высокой распространенности микст инфекций. Частота выделения двух и более микроорганизмов (в том числе вне- и внутриклеточных возбудителей, бактерий и вирусов) у госпитализированных иммунокомпетентных пациентов с ВП составляет от 6% до 26% [3, 5].

При установлении диагноза ВП учитывают ряд ключевых моментов:

- в большинстве случаев не удается определить вероятную этиологию ВП, основываясь только на анализе клинической картины заболевания;
- необходимо учитывать особенности течения ВП у пациентов пожилого возраста. Такие признаки, как начало с острой лихорадкой, боль в грудной клетке и т.д., могут отсутствовать, особенно у ослабленных пациентов. Примерно у 25% пациентов старше 65 лет отсутствует лихорадка, лейкоцитоз отмечают лишь у 50–70%, а клиническая симптоматика может быть представлена утомляемостью, слабостью, тошнотой, анорексией, болью 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, но не имеет особого значения в предсказании этиологии заболевания.

Таблица 6

Шкала SMART-COP

	Показатели	Баллы
S	Систолическое АД <90 мм рт. ст.	2
M	Мультилобарные инфильтраты на рентгенограмме легких	1
A	Содержание альбумина в плазме крови <3,5 г/дл*	1
R	ЧД в возрасте ≤50 лет – ≥25 в 1 мин, >50 лет – ≥30 в 1 мин	1
T	ЧСС ≥125 в 1 мин	1
C	Наличие признаков нарушения сознания	1
O	Оксигенация: PaO ₂ <70 мм рт.ст., или SpO ₂ <94%, или PaO ₂ / FiO ₂ <333 в возрасте ≤50 лет; PaO ₂ <60 мм рт.ст., SpO ₂ <90% или PaO ₂ /FiO ₂ <250 в возрасте >50лет	2
P	pH* артериальной крови <7,35	2
	Общее количество баллов	

Примечание: * – Показатели не оцениваются по шкале SMRT-CO.

После установления диагноза определяют место лечения в зависимости от степени тяжести заболевания. Для этого разработан ряд оценочных шкал [3–5].

Одна из них – шкала CRB, опубликованная в 2003 г., учитывает нарушение сознания, частоту дыхания, уровень систолического артериального давления и возраст:

- Внебольничная пневмония (шкала CRB-65)
- Confusion (нарушения сознания)
- Respiratory rate (ЧД) ≥ 30 /мин
- Blood pressure (САД < 90 или ДАД < 60 mm Hg)
- Возраст ≥ 65 лет

Отсутствие признаков тяжести (1-я группа) – лечение амбулаторное 0–1 бал – летальность 1,2%; 1–2 признака (2-я группа) – лечение в стационаре – летальность 8,15%; 3–4 признака (3-я группа) – неотложная госпитализация – летальность 31% (ОРИТ) [9].

В 2006 г. австралийскими и американскими учеными были предложены еще два варианта оценочных шкал. Шкала – SMART-COP и ее модификация – SMRT-CO (табл. 6–8).

Пациенты с нетяжелым течением заболевания, без сопутствующей патологии и «модифицирующих» факторов риска появления отдельных возбудителей не нуждаются в госпитализации и лечатся амбулаторно (табл. 9). Препаратами выбора у таких пациентов являются антибактериальные препараты, проявившие максимальную эффективность в отношении основных возбудителей ВП у данной категории, наилучшую переносимость и максимальное удобство приема. В лечении амбулаторных форм ВП предпочтение следует отдавать АМП для приема внутрь.

Таким образом, сегодня антибактериальную терапию амбулаторным больным 1-й группы необходимо проводить пероральными АМП.

Почему же все-таки эффективность лечения не всегда столь высока, как можно было бы предположить? Прежде всего, это ряд ошибок, которые присущи нашим клиницистам. Наиболее распространенными ошибками при назначении антибактериальной терапии, являются следующие (табл. 10) [6].

Игнорирование резистентности возбудителя к антимикробным препаратам также является серьезной и довольно распространенной ошибкой при выборе препарата, хотя, этот показатель является очень важным для назначения адекватной терапии. К сожалению, в Украине данные по определению устойчивости микроорганизмов к антибиотикам отсутствуют, поэтому отечественные программные документы базируются на результатах исследований, проведенных в России, Чехии, Словакии и Польше.

Таблица 7

Интерпретация шкалы SMRT-COP

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

Таблица 8

Интерпретация шкалы SMRT-CO

Баллы	Необходимость 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)
Более 4	Высокий риск (1 из 3)

В развитых странах мира резистентность к АМП рассматривают как угрозу национальной безопасности, и она имеет огромное социально-экономическое значение. Это обусловлено тем, что инфекции, вызванные резистентными штаммами, отличаются длительным течением, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшая прогноз для пациентов.

Таким образом, необходимо изучение резистентности АМП к основным возбудителям пневмонии для оптимизации проводимой терапии.

Как уже отмечалось, основными возбудителями ВП у взрослых в возрасте до 60 лет являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* [3–5].

Состояние резистентности основных респираторных патогенов в России было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПеГАС-I-II и ПеГАС-III (1999–2009 гг. (табл. 11).

Данные, представленные за последние десятилетия, демонстрируют некоторое снижение чувствительности макролидов к *S. pneumoniae*. В то же время цефалоспорины III поколения имеют высокую эффективность.

Таблица 9

Группы больных с ВП и вероятные возбудители

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

Типичные ошибки при антибиотикотерапии ИНДП

Назначение	Комментарий
<i>По выбору препарата</i>	
Гентамицин при ВП	Аминогликозиды неактивны в отношении пневмококка и атипичных микроорганизмов
Ампициллин внутрь при ВП	Низкая биодоступность при приеме внутрь
Ко-тримоксазол при ВП	Распространенность в России резистентных <i>S. pneumoniae</i> и <i>H. influenzae</i> , частые кожные аллергические реакции, наличие более безопасных препаратов
Рутинное назначение нистатина	Отсутствие доказательств клинической эффективности нистатина при кандидозе у пациентов без иммунодефицита, необоснованные экономические затраты
Гентамицин при ВП	Аминогликозиды неактивны в отношении пневмококка и атипичных микроорганизмов
<i>По срокам начала антибиотикотерапии</i>	
Позднее начало антибиотикотерапии	Назначение АМП позже 4 ч после установления диагноза ВП ведет к увеличению смертности
<i>По длительности терапии</i>	
Частая смена АМП в процессе лечения, "объясняемая" опасностью развития резистентности	Показания для замены АМП: а) клиническая неэффективность, о которой можно судить через 48-72 ч терапии; б) развитие серьезных НР, требующих отмены АМП; в) высокая потенциальная токсичность АМП (например аминогликозидов), ограничивающая длительность их применения
Продолжение антибиотикотерапии при сохранении отдельных рентгенологических и/или лабораторных изменений вплоть до их полного исчезновения	Основным критерием отмены антибиотиков является регресс клинических симптомов. Сохранение отдельных лабораторных и/или рентгенологических изменений не является абсолютным показанием к продолжению антибиотикотерапии

С каждым годом вносятся определенные коррективы в вопросы лечения ВП. Это обусловлено рядом причин:

- Появление и распространение устойчивости среди наиболее актуальных респираторных патогенов.
- Развитие новых микробиологических диагностических тестов.
- Новое понимание в оценке прогноза/степени тяжести ВП.
- Появление новых антибиотиков и лекарственных форм.

Все изложенное выше и заставляет медиков периодически обновлять рекомендации, учитывая результаты последних исследований. Ключевым вопросом является резистентность к антибиотикам. Постоянное изучение вопроса резистентности основных возбудителей к антимикробным препаратам значительно упрощает работу клиницистов. Одно из крупнейших исследований, в котором изучали резистентность *S. pneumoniae* к АМП в материалах, полученных у пациентов в Украине, проведено в Лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития» [4] (табл. 12).

Целью антибактериальной терапии ВП, равно как и в других ситуациях, является:

- Эрадикация патогена.
- Купирование клинической симптоматики.

К принципам разумного применения антибиотиков относят:

- Учет локальных и региональных данных о резистентности возбудителей.
- Адекватное дозирование.
- Разовую дозу.
- Кратность применения.
- Учет фармакокинетических/фармакодинамических параметров и дополнительных эффектов антибиотика.
- Предварительную оценку стартовой АБТ – проводят через 48–72 ч от начала лечения

Оптимальный антибактериальный препарат должен иметь следующие свойства:

1. Быстрое и адекватное проникновение антибиотика в ткани, слизистую оболочку, бронхи, паренхиму и жидкости респираторного тракта. Для внутриклеточных возбудителей – высокая концентрация внутри клетки.
2. Создание высоких концентраций в локусе инфекции.
3. Накопление антибиотика в респираторном тракте в концентрациях, превышающих его концентрацию в сыворотке крови.
4. Длительный период полувыведения из организма, что позволяет уменьшить кратность приема.
5. Длительный период полувыведения из тканей и жидкостей респираторного тракта, существенно превышающий период полужизни в сыворотке крови.
6. Широкий терапевтический спектр концентраций.

Несмотря на огромное разнообразие антибактериальных препаратов, только незначительное их количество может быть использовано в лечении больных ВП.

Адекватным «ответом» на антибактериальную терапию лиц без предшествующих заболеваний считают:

- нормализацию температуры тела: 2–4 дня (быстрее при *S. Pneumoniae*-инфекции);
- разрешение инспираторной крепитации / влажных хрипов (сохраняется > 7 дней у 20–40% больных);

Таблица 11

Резистентность *S. pneumoniae* к различным АМП, 2006–2009 ПегАС-III (n 715) [5]

Название препарата	% штаммов	
	УР	Р
Пенициллин	9,1	2,1
Цефиксим	2,2	4,6
Азитромицин	0.9	6.4
Кларитромицин	1,6	5,7
Джозамицин	1,1	4,1

Примечание: УР – умереннорезистентные, Р – резистентные.

Резистентность *S. pneumoniae* к АМП

Ко-тримоксазол	34%	Цефтибутен	2%	Левифлоксацин	0%
Ципрофлоксацин	22%	Азитромицин	2%	Эритромицин	0%
Тетрациклин	6%	Хлорамфеникол	2%	Мидекамицин	0%
Кларитромицин	5%	Амоксициллин	0%	Спирамицин	0%
Пенициллин	2%	Амоксиклав	0%	Джозамицин	0%
Цефиксим	2%	Цефтриаксон	0%		

- рентгенографическую динамику (у лиц моложе 50 лет разрешение пневмококковой пневмонии наблюдается в течение 4 нед в 60% случаев).

Помимо знания возбудителя и определения резистентности к АМП необходимо учитывать и ряд других особенностей, определяющих течение заболевания. При лечении пациентов с ВП следует учитывать возраст больного, наличие сопутствующей патологии, а также возможно предшествующую антимикробную терапию.

Оценку эффективности антибактериальной терапии препаратами выбора необходимо проводить через 48–72 ч от начала лечения. Основным критерий эффективности – уменьшение выраженности интоксикации и снижение температуры тела больного, отсутствие признаков дыхательной недостаточности. Если в начале лечения у пациента отсутствовали эти проявления заболевания, следует ориентироваться на его общее состояние и показатели общего клинического анализа крови (количество лейкоцитов, ШОЕ). При наличии позитивной динамики приведенных показателей продолжают назначенную антибактериальную терапию. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация или симптоматика прогрессирует, то лечение следует считать неэффективным, антибактериальное средство заменить на другое (альтернативные антибиотики) [1, 3].

Одним из наиболее популярных классов АМП на сегодня по праву являются макролиды. Их антимикробный эффект обусловлен нарушением синтеза белка на рибосомах микробной клетки. Как правило, макролиды оказывают бактериостатическое действие, но в высоких концентрациях способны действовать бактерицидно на пневмококк, возбудителей коклюша и дифтерии. Макролиды проявляют постантибиотический эффект в отношении грамположительных кокков. Кроме антибактериального действия, ряд макролидов обладает иммуномодулирующей активностью. 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 β-лактамами антибиотиками.

Именно поэтому макролиды являются препаратами выбора при терапии ВП, вызванной «атипичными» микроорганизмами (микоплазмы, хламидии), легионеллезной пневмонии.

Среди макролидов азитромицин является наиболее эффективным и безопасным препаратом, сохраняющим свою высокую активность в отношении основных возбудителей ВП.

Азитромицин обладает широким спектром антибактериальной активности, который охватывает большинство видов бактерий, вызывающих инфекции респираторного тракта. Препарат эффективен в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе продуцирующих β-лактамазы (стрептококки, стафилококки), а также грамотрицательных бактерий (энтерококки, кишечная палочка, гемофильная па-

лочка, шигеллы, сальмонеллы), атипичных возбудителей (*Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*), анаэробов и спирохет. Азитромицин в 2–4 раза менее активен против стафилококков и стрептококков, чем эритромицин, но превосходит его по влиянию на *Haemophilus influenzae* и грамотрицательные кокки. Положительной особенностью азитромицина является низкий уровень резистентности к нему микроорганизмов.

Азитромицин обладает уникальными фармакокинетическими характеристиками: прежде всего высокой степенью накопления в тканях и внутри клеток, где его уровни выше в 10–100 раз, чем в плазме крови. Это достигается за счет накопления азитромицина в фагоцитах, благодаря чему препарат и распределяется в очаги инфекционного воспаления. Концентрация азитромицина в очаге инфекции достоверно выше, чем в непораженных тканях. Так, его концентрация в тканях легкого в 20–100 раз превышает концентрацию в плазме крови, в клетках слизистой оболочки бронхов – в 30 раз, в бронхиальном секрете – в 2,5–5 раз [7].

Азитромицину присуща метаболическая устойчивость. Он действует длительно (период полувыведения 2–4 сут), с постантибиотическим эффектом (поддержание эффективных концентраций в очаге инфекции в течение 3–5 дней после отмены препарата) против *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*. Продолжительность постантибиотического эффекта по отношению к *H. influenzae* и *L. pneumophila* у азитромицина больше, чем у кларитромицина. Это обуславливает исключительную особенность применения азитромицина в терапии инфекций дыхательных путей – эффективность 3–5-дневных курсов лечения.

Многие экспериментальные и клинические исследования показали, что макролиды, в частности азитромицин, способны оказывать противовоспалительное, иммуномодулирующее и мукорегулирующее действие, связанное с модулирующим влиянием на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг и апоптоз нейтрофильных гранулоцитов. Под влиянием макролидов уменьшается образование высокоактивных соединений кислорода, в первую очередь оксида азота, способных повреждать клетки и ткани. Воздействуя на клеточное звено иммунной системы, макролиды ингибируют синтез и секрецию провоспалительных (интерлейкин-1, 6, 8, фактор некроза опухоли-α), усиливая выработку противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-2, 4, 10). Азитромицин, в отличие от некоторых других макролидов, уже на раннем этапе способен подавлять продукцию интерлейкина-8, трансэндотелиальную миграцию нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов. Кроме того, имеет место дополнительное опосредованное действие азитромицина, проявляющееся в замедлении миграции лейкоцитов за счет подавления киназы, осуществляющей диапедез. Азитромицин имеет наибольшую степень проникновения в полиморфноядерные нейтрофильные гранулоциты и значительно дольше задерживается в них, что в большей степени способствует фагоцитозу и антиинфекционной защите [8].

Большинство лекарственных взаимодействий макролидов основывается на угнетении ими цитохрома P450 в пече-

ни. По степени выраженности его ингибирования макролиды можно распределить в следующем порядке: кларитромицин > эритромицин > джозамицин = mideкамицин > рокситромицин > азитромицин > спирамицин. Как видим, азитромицин является и наиболее безопасным препаратом, как при проведении монотерапии, так и при сочетании с другими лекарственными средствами.

Азитромицин устойчив в кислой среде желудка, быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта, однако одновременный прием с пищей уменьшает всасывание препарата примерно на 52%. У молодых пик концентрации отмечен через 2,5–3,2 ч, у пожилых – до 4,4 ч. При приеме 500 мг азитромицина пиковая концентрация в плазме достигает через 2–3 ч 0,4 мкг/мл, его биодоступность при данной дозе – 37% [9].

На рынке Украины уже много лет существует азитромицин торговой марки Затрин компании Евролайфкер ЛТД, который подтвердил свою эффективность и безопасность многолетним опытом применения врачами общей практики

и различными узкими специалистами не только нашей клиники, но и всей Украины. Основным и главным отличием Затрина (таблетки 500 мг № 3) от других торговых марок азитромицина является подтвержденное производителем качество, которое отмечено на каждом блистере Затрина в виде голографической полоски, меняющейся при каждой новой серии препарата.

ВЫВОДЫ

Применение азитромицина в виде препарата Затрин 500 мг № 3 при инфекциях нижних отделов респираторного тракта основано на его способности создавать высокие и длительно поддерживающиеся концентрации в бронхиальном секрете, слизистой оболочке бронхов, легочной ткани и жидкости, покрывающей эпителий альвеол, на оптимальном спектре активности в отношении как типичных, так и атипичных респираторных патогенов и на хорошей переносимости препарата.

Ефективне лікування позалікарняних пневмоній – реалії сьогодення

М.М. Селюк, М.М. Козачок, О.В. Селюк

В огляді представлені основні положення ведення пацієнтів з позалікарняними пневмоніями. Наведені сучасні алгоритми діагностики пневмоній. Проаналізовано різні шкали тяжкості перебігу захворювання. Описано основні напрямки сучасної терапії позалікарняних пневмоній у різних категорій пацієнтів. Концентрація на безпечній і ефективній антимікробній терапії. Представлені принципи вибору препарату, тривалість застосування, оцінка результатів лікування.

Ключові слова: пневмонія, збудники, тяжкість, протоколи ведення, діагностика, лікування, антимікробні препарати, макроліди.

Effective treatment of community-acquired pneumonia – the realities of today

M.N. Selyuk, N.N. Kozachok, O.V. Selyuk

This review summarizes the main provisions of the management of patients with community-acquired pneumonia. Given modern algorithms diagnosis of pneumonia. Analyzed different scale severity of the disease. The basic directions of modern therapy of community-acquired pneumonia in various categories of patients. Focus on safe and effective antimicrobial therapy. The principle of choice of the drug, duration of use, evaluation of treatment outcomes

Key words: pneumonia, pathogens, severity, management protocols, diagnosis, treatment, antimicrobial agents, macrolides.

Сведения об авторах

Селюк Марьяна Николаевна – Украинская военно-медицинская академия, 04050, г. Киев, ул. Мельникова, 24. E-mail: mkurgan59@narod.ru

Козачок Николай Николаевич – Украинская военно-медицинская академия, 04050, г. Киев, ул. Мельникова, 24

Селюк Ольга Викторовна – Ирпенский военный госпиталь, 08200, г. Ирпень, ул. 11-я Линия, 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України, 2013 р. // Київ, 2014, за ред. Мусія О.С. – С. 440.
- Информационный бюллетень ВОЗ №310, июнь, 2011 г.
- Романовских А.Г., Синоपालников А.И. Инфекции нижних дыхательных путей у взрослых: диагностика, антибактериальная терапия, профилактика (По материалам рекоменда-
- ций Европейского респираторного общества и Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням) //Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. – 2006; 8 (3): 206–216.
- Фещенко Ю.І., Дзюблик Я.О., Дзюблик Я.О. Клінічні настанови з діагностики і лікування пацієнтів із негоспітальною пневмонією (проект) Здоров'я України. – № 20 (273). – С. 29–30.
- Чучалин А.Г., Синоपालников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Практические рекомендации для врачей. – М., 2010. – С. 106.
- Юдіна Л.В., Сундучков С.А. Снежко В.І., Гончар Є.Є. Антибактеріальна терапія позалікарняної пневмонії на догоспітальному етапі: помилки та їх наслідки // Здоров'я України. – 2006. – № 1–2 (134–135). – С. 34–35.
- Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. – М., Универсум, 1993. – 398 с.
- Tamaoki J., 2004, Tamaoki J. (2004) The effects of macrolides on inflammatory cells. Chest, 125(2 Suppl.): 41S–450S.
- Ballou C.H., Amsden G.W. Azithromycin: the first azalide antibiotic. Ann. Pharmacother. 1992; 26: 1253–1261.

Статья поступила в редакцию 16.12.2014