

Внебольничная пневмония, кратко о главном. Что важно знать практикующему врачу. По материалам Конгресса «Человек и лекарство» и III Саммита пульмонологов

Ю. В. Евсютина

В апреле 2019 г. в Москве состоялись XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» и III Саммит пульмонологов. В качестве ключевой темы Конгресса и Саммита были выбраны проблема внебольничной пневмонии, подходы к фармакотерапии в условиях растущей антибиотикорезистентности.

Внебольничная пневмония — острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, сопровождающееся симптомами инфекции нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель, отделение мокроты, возможно гнойной, боль в груди, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии диагностической альтернативы.

Внебольничная пневмония является лидирующей причиной заболеваемости и смертности в мире и в Российской Федерации и представляет собой одну из самых частых причин госпитализации и смертности среди взрослых, особенно пожилых лиц.

Этиология внебольничной пневмонии

Глобально *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) является основным возбудителем внебольничной пневмонии, вне зависимости от возраста и сопутствующей патологии. Однако в последнее время регистрируется все больше случаев пневмонии, вызванной респираторными вирусами. 50% всех вирусных причин внебольничной пневмонии приходится на вирус гриппа, риновирусы и коронавирусы. Проблемы диагностики и терапии пациентов с вирусной внебольничной пневмонией стали темой для открытых дискуссий на Конгрессе «Человек и лекарство».

Полагают, что вирусная причина обуславливает 7–36% случаев внебольничной пневмонии [1, 2]. Так, по данным одного недавнего исследования, среди всех госпитализированных взрослых пациентов с внебольничной пневмонией у 9% был выявлен риновирус, у 6% — вирус гриппа и у 5% — *S. pneumoniae* [1]. В систематическом обзоре и метаанализе 2017 г. показано, что в европейских странах вирусы были диагностированы примерно у 22% пациентов, госпитализированных с рентгенологически подтвержденной внебольничной пневмонией [3].

Обращает на себя внимание, что вирусы чаще выявляют у пациентов с тяжелой пневмонией или осложненным течением заболевания (например, острым дистресс-синдромом) [4, 5]. К тому же выявляют сезонные вспышки вирусной пневмонии у маленьких детей и пожилых лиц, обусловленные вирусом гриппа и респираторно-синцитиальным вирусом [6]. В последние годы были зафиксированы случаи развития внебольничной пневмонии, вызванные метапневмовирусом, коронавирусом и бокавирусом (данные вирусы также ответственны за развитие тяжелой острой дыхательной недостаточности).

Помимо вирусной этиологии внебольничной пневмонии, настоящим вызовом для клиницистов становится ведение пациентов с мультирезистентной пневмококковой инфекцией.

Проблема резистентности возбудителей пневмонии к антибактериальным препаратам

В 2017 г. был опубликован систематический обзор, посвященный распространенности, механизмам развития и клиническим последствиям резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам [7]. Отмечено, что резистентность к пенициллинам обусловлена генетическими структурными изменениями в пенициллин-связывающих белках. Резистентность к макролидам варьирует от 20% до 40%. Основными механизмами резистентности выступают изменение рибосомальной мишени действия, изменение транспорта антибиотика и модификация самого антибиотика. Примерно 22% изолятов *S. pneumoniae* были резистентны к клиндамицину, основным механизмом нечувствительности являлось изменение мишени действия. Показано, что резистентность к фторхинолонам низка, однако наблюдается тенденция к повышению ее частоты. Основными механизмами резистентности выступают накопление мутаций в бактериальном геноме, повышение выведения антибиотика из бактериальных клеток или приобретение плазмид-кодирующих генов. Также показан рост резистентности пневмококка к тетрациклину. Резистентность обусловлена двумя генами, обеспечивающими защиту рибосом.

Обращает на себя внимание растущая резистентность *S. pneumoniae* к макролидам. Резистентность к макролидам, как было сказано выше, обусловлена несколькими механизмами. В Северной Америке наиболее частым механизмом является активное выведение антибиотиков из бактериальных клеток, что обеспечивает низкий уровень устойчивости к макролидам. В Европе самым частым механизмом выступают изменение мишени действия (метилирование рибосом), что ассоциировано с высоким уровнем резистентности. Обращает на себя внимание, что в России резистентность может быть обусловлена и тем, и другим механизмом, а также мутациями в 23S рРНК и

рибосомальных белках L4.

В 2018 г. были представлены результаты исследования чувствительности изолятов *S. pneumoniae* (n = 279) и *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) (n = 279), собранных в России в 2014–2016 гг. [8]. Показано, что чувствительность к оральным пенициллинам и макролидам была низкой у *S. pneumoniae*. При этом чувствительность была 100% к фторхинолонам и ≥ 92,8% к амоксициллину, амоксициллину/клавуланату и цефтриаксону. Изоляты *H. influenzae* имели сниженную чувствительность к ампициллину, цефаклору и кларитромицину.

Таким образом, отмечается рост резистентности пневмококка к различным антибактериальным препаратам, что диктует необходимость поиска новых эффективных молекул и рациональное использование имеющихся антибиотиков.

Факторы риска антибиотикорезистентных возбудителей внебольничной пневмонии

Факторами риска внебольничной пневмонии, вызванной грамотрицательными бактериями, включая *Pseudomonas*, являются ранее проводимая антибактериальная терапия, недавние госпитализации, иммуносупрессивная терапия, легочные коморбидные состояния (например, легочный фиброз, бронхоэктазы, частые обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), требующие назначения глюкокортикоидов и/или антибиотиков), потенциальная аспирация, наличие коморбидных заболеваний (например, алкоголизм, сахарный диабет). Результаты международного проспективного исследования, включавшего 3193 пациента, госпитализированных с внебольничной пневмонией, показали, что *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) встречалась у 4,2% пациентов. При этом изоляты *Pseudomonas* имели лекарственную резистентность практически в половине случаев. Были выявлены независимые факторы риска инфекции *P. aeruginosa*. Они включали указание в анамнезе на инфекцию/колонизацию *Pseudomonas* (отношение шансов (ОШ) 16), трахеостомию (ОШ 6), бронхоэктазы (ОШ 3), необходимость в респираторной и вазопрессивной поддержке (ОШ 2) и очень тяжелую ХОБЛ (ОШ 3) [9].

Факторами риска пневмонии, вызванной метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*, считаются поздняя стадия почечной недостаточности, контактный вид спорта, использование инъекционных наркотиков, скученное проживание, половые контакты мужчин с мужчинами, недавний грипп в анамнезе, антимикробная терапия (особенно фторхинолоны) в последние 3 месяца, некротическая или казеозная пневмония, наличие эмпиемы.

Факторами риска лекарственно-устойчивой пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* являются возраст > 65 лет, применение бета-лактамов, макролидов или фторхинолонов в последние 3–6 месяцев, алкоголизм, коморбидность, иммуносупрессивные состояния или терапия. Обращает на себя внимание, что недавняя терапия или повторные курсы бета-лактамов, макролидов и фторхинолонов являются фактором риска резистентности пневмококка к тем же самым классам антибиотиков [9]. Именно поэтому таким пациентам необходимо назначать альтернативные антибактериальные препараты.

Спорные аспекты диагностики внебольничной пневмонии

Диагностика внебольничной пневмонии основана на клинической картине заболевания (наличие кашля, мокроты, боли в грудной клетке, повышения температуры тела) и данных рентгенологического исследования обычно, радиографии (рентгенографии) органов грудной клетки. В настоящее время альтернативой радиографии (рентгенографии) считается ультразвуковое исследование (УЗИ) легких. По данным метаанализа 2017 г., включавшего 12 исследований (1515 взрослых пациентов), чувствительность УЗИ в диагностике пневмонии составила 88%, специфичность 86% [10].

Непосредственное обследование больного является важным компонентом диагностики, однако менее специфично и чувствительно, чем радиографическое исследование. Обращает на себя внимание, что симптомы и результаты физикального обследования могут отсутствовать или быть изменены у пожилых пациентов. Всем пациентам также следует выполнить пульсоксиметрию для диагностики гипоксемии.

В рамках Конгресса «Человек и лекарство» прошла школа для практикующих врачей по пульмонологии, в рамках которой в интерактивном формате обсуждалась лабораторная диагностика пневмонии.

Микробиологическое исследование позволяет выявить возбудителя пневмонии, однако рутинные тесты часто дают ложноотрицательный результат. В международных рекомендациях, включая рекомендации Американского инфекционного общества и Американского торакального общества, говорится о необходимости поиска антигена в моче к *S. pneumoniae* и *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) у пациентов с внебольничной пневмонией. Однако результаты недавнего исследования свидетельствуют, что из 1941 пациента, включенного в анализ, только у 4% был позитивный тест на *S. pneumoniae* и у 2% пациентов положительный тест на *L. pneumophila*. По данным мультивариантного анализа не было выявлено предикторов положительного теста на *S. pneumoniae*. Для *L. pneumophila* гипонатриемия, лихорадка и диарея были достоверно ассоциированы с положительным тестом на антиген [11].

Одним из лабораторных тестов, который вызывает дискуссию у клиницистов, является воспалительный маркер прокальцитонин. Сторонники определения прокальцитонина приводят аргументы в пользу более рационального назначения антибиотикотерапии. Результаты систематического обзора 14 рандомизированных клинических исследований говорят, что использование высокочувствительного показателя прокальцитонина ассоциировано со снижением частоты назначения антибиотиков и сокращением длительности терапии [12].

Однако результаты некоторых клинических исследований оспаривают данный факт. Так, по данным рандомизированного контролируемого исследования показано, что антибиотикотерапия, назначаемая на основании уровня прокальцитонина, не ассоциирована со снижением дней применения антибиотика и более низкой частотой неблагоприятных исходов [13].

Другим маркером воспаления, который рекомендуется определять при внебольничной пневмонии, является С-реактивный белок. Показано, что наибольшую ценность с практической точки зрения данный маркер представляет при неопределенном диагнозе (отсутствие четкой рентгенологической картины у пациентов с характерным анамнезом, жалобами и данными непосредственного обследования, свидетельствующими в пользу легочной консолидации). Если концентрация С-реактивного белка ≥ 100 мг/л — его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%, если же показатель не превышает 20 мг/л — диагноз внебольничной пневмонии является маловероятным [14].

Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии

На Конгрессе «Человек и лекарство» и III Саммите пульмонологов детально обсуждались принципы рациональной антибактериальной терапии у больных пневмонией. Важно подчеркнуть, что при выборе терапии следует ориентироваться на данные о локальной резистентности, наличие сопутствующих заболеваний, указание в анамнезе на аллергические реакции, а также наличие антибиотикотерапии в течение 3 предшествующих месяцев.

В качестве терапии нетяжелой внебольничной пневмонии, проводимой амбулаторно, у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших в течение последних 3 месяцев антибиотиков, следует выбрать амоксициллин, его альтернативой считается макролид (азитромицин, кларитромицин). Если же речь идет о пациентах с сопутствующими заболеваниями и/или указанием в анамнезе на антибиотикотерапию на протяжении последних 3 месяцев, препаратом выбора является амоксициллин/клавуланат, альтернативным препаратом — респираторный фторхинолон или цефалоспорин 3-го поколения [15].

Клиницистам следует помнить, что в регионах с высоким (> 25%) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения респираторного хинолона; при известной или предполагаемой микоплазменной этиологии в районах с высоким (> 25%) уровнем устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения респираторного хинолона или доксициклина.

Парентеральные антибиотики при лечении пневмонии в амбулаторных условиях не имеют доказанных преимуществ перед пероральными, при этом ассоциированы с повышением частоты постинъекционных осложнений и более высокими затратами на введение [15].

При лечении нетяжелой внебольничной пневмонии в стационаре у пациентов без сопутствующих заболеваний и не получавших антибиотики на протяжении 3 последних месяцев предпочтение следует отдать амоксициллину/клавуланату в/в, в/м или ампициллину в/в, в/м, альтернативой служит левофлоксацин или моксифлоксацин в/в. У пациентов с нетяжелой пневмонией с сопутствующими заболеваниями и/или принимавшими за последние 3 месяца антимикробные препараты, следует выбирать между амоксициллином/клавуланатом в/в, в/м, или цефалоспорином 3-го поколения (цефотаксим, цефтриаксон) в/в, в/м, или респираторным фторхинолоном (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в, или эртапенемом в/в, в/м [15].

Какова же оптимальная продолжительность антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии? Четкого ответа на этот вопрос не получено. Считается, что длительность терапии зависит от возраста, сопутствующих заболеваний, наличия осложнений и др. Решение о прекращении терапии должно основываться на клинических данных (стойкое снижение температуры тела $\leq 37,2$ °C в течение не менее 48 ч; отсутствие интоксикационного синдрома; частота дыхания < 20 в 1 мин (у пациентов без хронической дыхательной недостаточности); отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией), тогда как рентгенологическая картина отстает по времени от клинических показателей. При таком подходе длительность применения антибиотиков у большинства пациентов не превышает 7–10 дней [14].

В настоящее время активно обсуждаются способы профилактики внебольничной пневмонии. Наибольшую доказательную силу имеет вакцинация против гриппа у всех пациентов и против пневмококка у пациентов 65 лет и старше и лиц из высокой группы риска. Слушатели Конгресса «Человек и лекарство» приняли участие в апробации клинического алгоритма ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи по вакцинопрофилактике.

Говоря о профилактике пневмонии, нельзя не упомянуть меры по изменению образа жизни, и в первую очередь

отказ от курения. Результаты недавних исследований свидетельствуют, что курение повышает предрасположенность к бактериальным легочным инфекциям, в том числе и у пассивных курильщиков. Следует отметить, что связь между курением и риском пневмонии носит дозозависимый эффект, при этом риск снижается через 10 лет после прекращения курения до такового у некурящих индивидуумов. Важно отметить, что прогноз пневмококковой пневмонии хуже у курильщиков.

Заключение

Диагностика и лечение внебольничной пневмонии стали сюжетом для научного обсуждения на национальном Конгрессе «Человек и лекарство» и III Саммите пульмонологов. Подходы к рациональной фармакотерапии заболевания были обсуждены в свете российских данных по антибиотикорезистентности. В профилактике внебольничной пневмонии важная роль отводится вакцинации против пневмококка и гриппа. В рамках Конгресса «Человек и лекарство» и III Саммита пульмонологов проходила апробация клинических алгоритмов ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи с частыми встречающимися общеврачебными нозологиями, в том числе алгоритма по вакцинопрофилактике.

Литература

1. Jain S., Self W. H., Wunderink R. G. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization // N Engl J. Med. 2015; 373: 2382.
2. Wu X., Wang Q., Wang M. S. et al. Incidence of respiratory viral infections detected by PCR and real-time PCR in adult patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis // Respiration. 2015; 89: 343–352.
3. Alimi Y., Lim W. S., Lansbury L. et al. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe // J Clin Virol. 2017; 95: 26–35.
4. Piralla A., Rovida F., Girello A. et al. Frequency of respiratory virus infections and next-generation analysis of influenza A/H1N1pdm09 dynamics in the lower respiratory tract of patients admitted to the ICU // PloS One. 2017; 12: e0178926.
5. Shah R. D., Wunderink R. G. Viral Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome // Clin Chest Med. 2017; 38: 113–125.
6. Scheltema N. M., Gentile A., Lucion F. et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series // Lancet Glob Health. 2017; 5: e984–991.
7. Cherazard R., Epstein M., Doan T. L. et al. Antimicrobial Resistant Streptococcus pneumoniae: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications // Am J Ther. 2017; 24 (3): e361–e369.
8. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M. et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia // J Antimicrob Chemother. 2018; 73 (suppl. 5): v. 14–21.
9. Restrepo M. I., Babu B. L., Reyes L. F. et al. Burden and risk factors for Pseudomonas aeruginosa community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients // Eur Respir J. 2018; 52.
10. Long L., Zhao H. T., Zhang Z. Y. et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2017; 96 (3): e5713.
11. Bellew S., Grijalva C. G., Williams D. J. et al. Pneumococcal and Legionella Urinary Antigen Tests in Community-acquired Pneumonia: Prospective Evaluation of Indications for Testing // Clinical Infectious Diseases. 2019; 68 (12): 2026–2033.
12. Schuetz P., Chiappa V., Briel M., Greenwald J. L. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms // Arch Intern Med. 2011; 171(15): 1322–1331.
13. Huang D. T., Yealy D. M., Filbin M. R. et al. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection // N Engl J Med. 2018; 379: 236–249.
14. Рачина С. А., Синопальников А. И. Клинические рекомендации по внебольничной пневмонии у взрослых: что нас ждет в 2019 г // Практическая пульмонология. 2018; 3: 8–13.
15. Федеральные клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. 2018.

Ю. В. Евсютина, кандидат медицинских наук

ФГБУ НМИЦЛМ Минздрава России, Москва

Контактная информация: evsyutina.yulia@gmail.com

DOI: 10.26295/OS.2019.89.41.013

Внебольничная пневмония, кратко о главном. Что важно знать практикующему врачу. По материалам Конгресса «Человек и лекарство» и III Саммита пульмонологов/ Ю. В. Евсютина

Для цитирования: Лечащий врач № 11/2019; Номера страниц в выпуске: 56-59

Теги: дыхательные пути, инфекции, профилактика, вакцинация
