

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ
А.А. ЗАЙЦЕВ

«ТРУДНАЯ» ПНЕВМОНИЯ

Пособие для врачей

Москва, 2010 г.



А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ
А.А. ЗАЙЦЕВ

«ТРУДНАЯ» ПНЕВМОНИЯ

Пособие для врачей

Москва, 2010 г.



УДК 616.2-022

ББК 54.12

Синопальников А.И., Зайцев А.А.
«Трудная» пневмония – Москва 2010; 56 с.

Коллектив авторов:

Синопальников А. И. Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ
Зайцев А. А. Кандидат медицинских наук, начальник пульмонологического отделения Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н.Бурденко

Настоящее пособие посвящено вопросам ведения пациентов с так называемой трудной пневмонией, под которой понимают случаи заболевания, «не отвечающие» должным образом на потенциально эффективное лечение, а также медленно разрешающиеся/неразрешающиеся пневмонии. В пособии приводится анализ возможных причин и факторов риска неэффективности терапии, подробно описана возможная диагностическая и лечебная тактика ведения пациентов в случаях «трудной» пневмонии.

Рецензенты:

Симоненко В. Б. Член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки РФ, профессор, начальник 2-го Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка, начальник кафедры терапии усовершенствования врачей Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.
Кучмин А. Н. Заслуженный врач РФ, профессор, главный терапевт МО РФ, начальник кафедры терапии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....
Терминология.....
Внебольничная пневмония, «не отвечающая» на лечение
Тактика ведения больных внебольничной пневмонией, «не отвечающей» на лечение
Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония
Приложение.....
Литература

ВВЕДЕНИЕ

После установления клинико-рентгенологического диагноза внебольничной пневмонии (ВП) и начала антибактериальной пневмонии врач может столкнуться со следующими клиническими ситуациями:

- Этиологию заболевания удастся определить и вследствие целенаправленной терапии наступает клиническое и рентгенологическое выздоровление больного.
- Этиологию заболевания определить не удастся (более чем в 50% случаев), однако на фоне эмпирической антибактериальной терапии больной выздоравливает.
- В ходе дополнительного обследования устанавливается альтернативный диагноз: тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА) и инфаркт легкого, легочная эозинофилия, рак легкого и др.
- Несмотря на проводимое лечение, клинические и рентгенологические признаки пневмонии сохраняются, либо прогрессируют.

В силу целого ряда объективных причин до настоящего времени антибактериальная терапия у подавляющего большинства пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) носит эмпирический характер. В этой связи важное практическое значение приобретает тактика ведения больных, «не отвечающих» на проводимое лечение. Актуальность рассматриваемой проблемы обусловливает тот факт, что неэффективность антибиотикотерапии наблюдается у значительного числа больных переносящих ВП. Известно, что более 17% пациентов с нетяжелой ВП, получающих лечение в амбулаторных условиях, и 6-15% госпитализированных больных «не отвечают» должным образом на проводимую антибактериальную терапию [1, 2]. А среди больных с тяжелым течением пневмонии, исходно поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ухудшение состояния на фоне потенциально эффективной терапии в отдельных исследованиях достигает 40% [3].

Очевидно, что неэффективность лечения напрямую сопряжена с риском неблагоприятного исхода пневмонии. Так, летальность среди больных, «не ответивших» на лечение, значительно выше, чем у пациентов с адекватным ответом на антибиотикотерапию. По некоторым данным у госпитализированных больных с ВП, «не ответивших» на лечение, неатрибутивная летальность достигает 49% [4, 5], а в случае ранней неэффективности терапии сообщается о частоте летальных исходов, составляющей 27% [6].

Другой проблемой, наблюдаемой при неэффективности антибактериальной терапии ВП, является увеличение сроков госпитализации пациента,

привлечение целого ряда диагностических исследований, необходимость модификации antimicrobial терапии и пр., что ведет к значительному росту прямых затрат на лечение [7, 93].

В этих условиях важное практическое значение приобретает тактика ведения больных, с «трудным» течением ВП, под которым понимают случаи заболевания у пациентов, «не ответивших» на назначенное лечение, а также медленно разрешающиеся/неразрешающиеся пневмонии.

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Все случаи «трудного» течения ВП необходимо обособить друг от друга, что имеет важное клиническое значение, определяющее тактику ведения пациентов. С учетом возможного «ответа» на антибиотикотерапию выделяют пневмонию с адекватным ответом на лечение, пневмонию, «не отвечающую» на антибактериальную терапию, и медленно разрешающуюся/ неразрешающуюся пневмонию¹ (рис. 1).

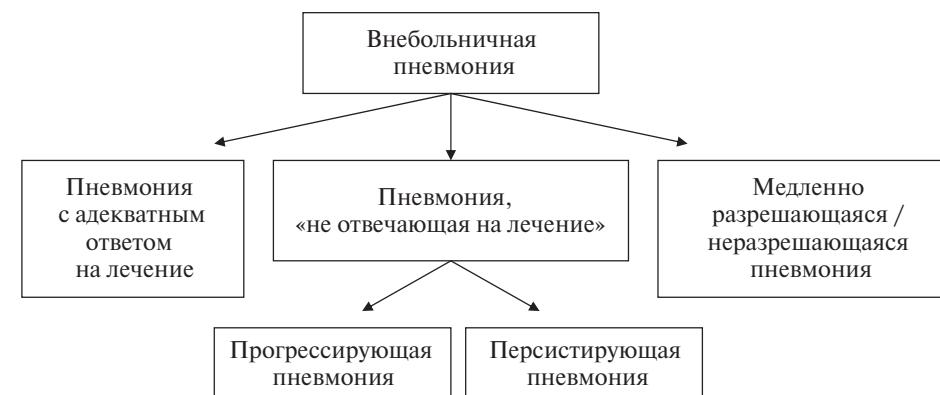


Рисунок 1. Варианты течения внебольничной пневмонии

Очевидно, что пациенты с адекватным ответом на лечение должны продолжить прием антибиотиков до достижения критериев достаточности терапии². Напротив, случаи «трудного» течения пневмонии требуют выясне-

¹ Для российских врачей более привычным является термин «затяжная пневмония».

² Критерии достаточности антибактериальной терапии при ВП: 1) температура <37,5 °С; 2) отсутствие интоксикации; 3) отсутствие дыхательной недостаточности – частота дыхания менее 20 в минуту; 4) отсутствие гнойной мокроты; 5) количество лейкоцитов в крови <10 × 10⁹/л, нейтрофилов <80%, юных форм <6%; 6) отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

ния причин неэффективности терапии и особой тактики ведения больных. Пневмония, «не отвечающая» на лечение, чаще всего предполагает модификацию антибактериальной терапии. Затяжное же разрешение очагово-инфильтративных изменений в легких на фоне отчетливого обратного развития клинических симптомов заболевания обычно не рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска неблагоприятного исхода пневмонии и в подавляющем числе случаев не склоняет к проведению повторных курсов антимикробной химиотерапии.

ПНЕВМОНИЯ, «НЕ ОТВЕЧАЮЩАЯ» НА ЛЕЧЕНИЕ

Термином «пневмония, не отвечающая на лечение» описываются клинические ситуации, при которых, несмотря на проводимую антибактериальную терапию, не наблюдается адекватный клинический ответ.

Общепринятыми сроками оценки эффективности антибактериальной терапии ВП являются первые 48–72 ч с момента начала лечения. На основании этого критического для больных ВП временного интервала (72 часа от начала лечения) определяют раннюю или позднюю неэффективность антибактериальной терапии [1, 3, 99].

Помимо этого у госпитализированных пациентов выделяют две разновидности неэффективности лечения [3, 8, 90]. К первой из них относят так называемую прогрессирующую пневмонию или истинное клиническое ухудшение, сопровождающееся развитием, как правило, в первые 72 ч от момента поступления больного в стационар острой дыхательной недостаточности, требующей вентиляционной поддержки, и/или септического шока. Ухудшение состояния пациента чаще всего связано с неэффективной терапией, развитием осложнений ВП, формированием внелегочных очагов инфекции или с альтернативным пневмонии заболеванием [1, 3, 4, 92, 93] – рис. 2. Здесь важно подчеркнуть, что около 50% больных ВП, находящихся в ОРИТ, первоначально поступают в отделение общего профиля (терапевтическое, пульмонологическое), откуда в последующем ввиду прогрессирующего течения заболевания переводятся в ОРИТ [5].

Позднее прогрессирующее ухудшение состояния больных ВП (спустя 72 от начала лечения) чаще всего обуславливается присоединением нозокомиальной суперинфекции или обострением/декомпенсацией сопутствующих заболеваний внутренних органов [3].



(ВП – внебольничная пневмония; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии)

Рисунок 2. Причины неэффективности лечения больных внебольничной пневмонией [3, 8]

В этом контексте особый интерес представляют данные, свидетельствующие о генетической предрасположенности к генерализованному воспалительному ответу при пневмонии и даже летальному исходу заболевания. Так, известно, в частности, что степень тяжести ВП ассоциируется с генетическими изменениями локуса IL-10 (1082) [85, 86]. Другое генетическое отклонение, связываемое с модификацией белка теплового шока 70-2, характеризуется возрастанием риска развития септического шока при пневмонии [70]¹.

Ко второй разновидности неэффективности лечения больных ВП в стационаре относят «персистирующую» пневмонию или пневмонию, «не отвечающую» должным образом на антибиотикотерапию. В данном случае имеет место замедленное обратное развитие клинических симптомов заболевания, наблюдаемое в 15–25% случаев [9, 10].

¹ В настоящее время идентифицировано большое количество генов, коррелирующих с тяжестью течения и исходами ВП, однако их клиническое значение еще предстоит установить [87–89].

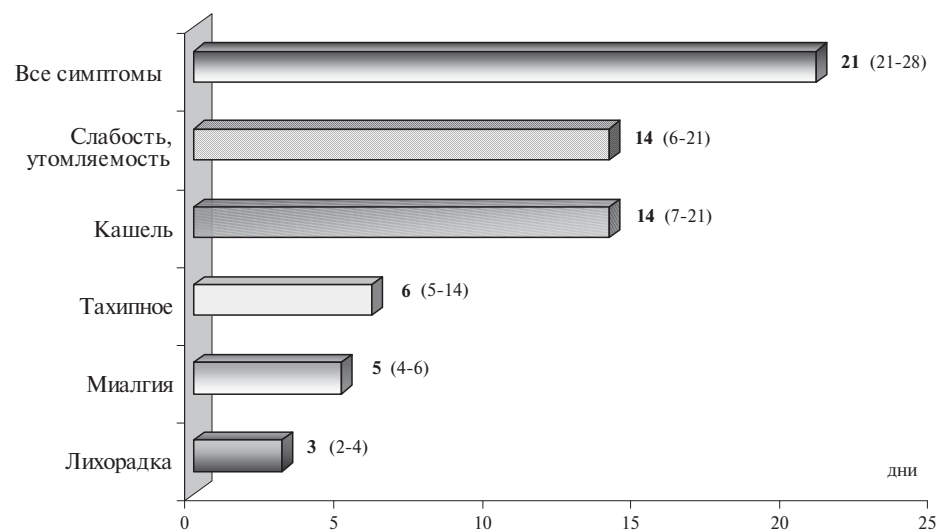


Рисунок 3. Среднее время разрешения клинических симптомов у больных внебольничной пневмонией [11]

Ожидаемые сроки разрешения клинических симптомов пневмонии у больных, демонстрирующих адекватный «ответ» на антибактериальную терапию, представлены на рис. 3.

Лихорадка на фоне адекватного лечения регрессирует на 2-4 сутки. К числу других критических точек, определяющих эффективность терапии, относят частоту сердечных сокращений и дыхательных движений, показатели систолического артериального давления, сатурации гемоглобина кислородом и пр. (так называемые критерии клинической стабильности¹). При адекватном «ответе» среднее время достижения соответствующих значений вышеуказанных критериев составляет 3 суток; напротив, для пациентов с «персистирующей» пневмонией этот временной отрезок составляет 6 дней и более. Причинами неэффективности лечения в случаях «персистирующей» ВП могут служить обострение/декомпенсация сопутствующих заболеваний, присоединение нозокомиальной суперинфекции, а также многочисленные неинфекционных заболеваний, нередко ошибочно принимаемые за пневмо-

¹ Критерии клинической стабильности: температура тела $\leq 37,8$ °C; частота сердечных сокращений ≤ 100 в минуту; частота дыхания ≤ 24 в минуту; систолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт.ст.; сатурация гемоглобина кислородом (SaO₂) $\geq 90\%$ или парциальное напряжения кислорода в артериальной крови (pO₂) ≥ 60 мм рт.ст.; возможность приема лекарств внутрь; отсутствие нарушений сознания [8].

нию, а именно, ТЭЛА, системные васкулиты, сердечная недостаточность, лекарственные пневмопатии, легочные эозинофилии и др. [65].

В значительной части случаев (>40%) неэффективность терапии как при «прогрессирующей», так и «персистирующей» пневмонии обуславливается инфекционными причинами; при этом может иметь место как первичная инфекция, вызванная, в частности, лекарственноустойчивыми штаммами возбудителей, так нозокомиальная суперинфекция [3]. В ряду наиболее частых микробиологических находок фигурируют *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [82, 83, 93]. Стоит отметить, что антибиотикорезистентные штаммы пневмококка, метициллин-резистентные стафилококки (MRSA), грамотрицательные энтеробактерии и синегнойную палочку чаще всего удается выделить у пациентов пожилого и старческого возраста [84].

К сожалению, в реальной клинической практике конкретную причину неэффективности антибактериальной терапии ВП не удается установить едва ли не в половине случаев [1].

Выделение представленных разновидностей неэффективности лечения ВП имеет важное практическое значение, так как определяет дальнейшую тактику ведения пациента. Очевидно, что модификация антибактериальной терапии оправдана только при «прогрессирующей» пневмонии, в случаях получения данных микробиологических исследований, указывающих на выделение культуры микроорганизмы с природной или приобретенной устойчивостью к назначавшимся антимикробным препаратам или при открывшихся эпидемиологических данных, позволяющих предполагать альтернативную этиологию заболевания.

В определенных клинических ситуациях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели (30 дней) от начала заболевания не удается достичь полного рентгенологического выздоровления, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП [50]. Данный вариант течения заболевания рассматривается отдельно от пневмонии, «не отвечающей» на лечение, и требуют иных подходов к ведению больного.

Если анализу причин неэффективности лечения ВП, было посвящено достаточно много исследований, то предикторы (факторы риска) неэффективности стали изучаться относительно недавно. Так, в частности, А. Menendez и соавт. [1] были установлены следующие прогностические факторы неэффективности эмпирической антибактериальной терапии: проживание в домах престарелых, сопутствующие заболевания печени и желудочно-кишечного тракта; достоверно ассоциировались с увеличением риска неэффективности

лечения больного ВП лейкопения и гипонатриемия; мультилобарное поражение легочной ткани, осложнения пневмонии (абсцедирование, плевральный выпот) увеличивали риск развития отрицательного «ответа» на терапию в 2-4 раза; неэффективность антибиотикотерапии чаще отмечалась у пациентов с тяжелым течением заболевания (35% и 13,5% пациентов, отнесенных к IV и V классам риска по шкале PORT¹ соответственно).

Интересным представлялся факт того, что у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) частота терапевтических неудач оказалась ниже, что могло быть связано с терапией ингаляционными глюкокортикоидами, которые обладают мощным противовоспалительным действием [15]. Впрочем, подтверждение данного предположения требует дополнительных исследований.

В цитируемом исследовании не было выявлено взаимосвязи между видом возбудителя ВП и эффективностью антибактериальной терапии. Вместе с тем были установлены существенные различия в эффективности лечения в зависимости от выбора того или иного антимикробного препарата, притом, что 84% больных получали терапию, соответствовавшую требованиям современных рекомендаций (табл. 1).

Таблица 1. Частота терапевтических неудач различных режимов антибактериальной терапии внебольничной пневмонии [1, 3]

Антибиотик	Неэффективность терапии, %	Ранняя неэффективность, %
Цефалоспорины III поколения	16	12
Цефалоспорины III поколения + макролиды	14,8	9,8
"Защищенные" пенициллины	14	7,2
Фторхинолоны*	10,4	5,6
Другие схемы	20,2	13,9

Примечание: * – 89,5% пациентов получали левофлоксацин, 5,7% – моксифлоксацин, 4,8% – ципрофлоксацин

В частности, показано, что применение «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин и др.) обуславливает лучший исход заболевания, по видимому, за счет «перекрытия» всех потенциальных возбудителей ВП, вклю-

чая так называемые атипичные микроорганизмы (*Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophila*) и лекарственноустойчивые штаммы *Streptococcus pneumoniae* [16]. В этом отношении показательны результаты исследования, свидетельствующих, что применение левофлоксацина у пациентов с тяжелой пневмококковой пневмонией сопровождается более коротким временем достижения клинической стабильности, чем антибактериальная терапия цефтриаксоном [100].

Предшествующая вакцинация антипневмококковой вакциной также характеризовалась снижением риска общей неэффективности лечения.

В исследовании В. Roson с соавт. [6] была выявлена отчетливая связь между частотой терапевтических неудач и этиологией ВП: отмечено, в частности, что пневмония, вызываемая *Legionella* spp. и грамотрицательными микроорганизмами, ассоциируется с риском ранней неэффективности антибактериальной терапии. Другим важным фактором риска неэффективности лечения оказалось применение антимикробных препаратов, не соответствующих современным клиническим рекомендациям [6].

Анализируя установленные факторы риска неэффективности лечения ВП (табл. 2), с практической точки зрения важно выделить ряд факторов, поддающиеся модификации (пересмотр тактики антибактериальной терапии), а так же те клинические ситуации (например, пневмония, вызванная грамотрицательными микроорганизмами, «болезнь легионеров» и пр.), развитие которых возможно предугадать при анализе клинико-эпидемиологических данных или установить с помощью современных методов экспресс-диагностики.

Анализируя представленные данные, важно подчеркнуть, что одним из важнейших независимых факторов риска ранней неэффективности лечения является проводимая антибактериальная терапия, не соответствующая клиническим рекомендациям [6, 12]. Данное положение наиболее актуально для амбулаторного лечения ВП. Например, в РФ среди наиболее частых ошибок антибактериальной терапии ВП в амбулаторной практике фигурирует назначение гентамицина (отсутствие активности в отношении пневмококка и «атипичных» возбудителей), цефазолина (низкая антипневмококковая активность, отсутствие клинически значимой активности в отношении *Haemophilus influenzae*), ципрофлоксацина (низкая активность в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*), ко-тримоксазола (высокая распространенность в РФ резистентных к антибиотику штаммов *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*), ампициллина для приема внутрь (низкая биодоступность препарата – 40%; для сравнения у амоксициллина – 75-93%) и доксициклина (высокая распространенность в РФ резистентных к антибиотику штам-

¹ PORT – Pneumonia Outcomes Research Team [23]

мов *Streptococcus pneumoniae*) [17]. Несколько лучшая ситуация с лечением ВП наблюдается в условиях общетерапевтических и пульмонологических отделений [18]; напротив, в ОРИТ по данным российских фармакоэпидемиологических исследований рекомендуемая экспертами Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии комбинированное применение антипневмококковых β-лактамов (цефотаксим, цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат и др.) и макролидов практически не проводится [19, 38].

Таблица 2. Факторы риска неэффективности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии

Факторы риска неэффективности	Неэффективность лечения в целом [1]		Ранняя неэффективность лечения [6]	
	Снижение риска	Повышение риска	Снижение риска	Повышение риска
Возраст > 65 лет	—	—	0,35	—
ХОБЛ	0,60	—	—	—
Заболевания печени	—	2,0	—	—
Применение гриппозной вакцины	0,30	—	—	—
Плевральный выпот	—	2,7	—	—
Мультилобарная инфильтрация	—	2,1	—	1,81
Абсцедирование	—	4,1	—	—
Лейкопения	—	3,7	—	—
Высокий класс риска по шкале PORT (IV и V классы)	—	1,3	—	2,75
Легионеллезная пневмония	—	—	—	2,71
Пневмония, вызываемая грамотрицательными микроорганизмами	—	—	—	4,34
Терапия «респираторными» фторхинолонами	0,5	—	—	—
Терапия, соответствующая рекомендациям	—	—	0,61	—

Другой важной проблемой, характерной для амбулаторной практики лечения ВП и обуславливающей значительное число случаев неэффективности терапии, является низкая комплаентность пациентов. Справедливость этого заключения многократно подтверждалась результатами клинических исследований, демонстрировавших значительное снижение эффективности антибиотикотерапии ВП при несоблюдении пациентами предписанного режима лечения [20-22]. Проведенное в России исследование показало, что каждый второй пациент, получающий антибиотики, не соблюдает график приема препаратов, а 3% опрошенных вовсе игнорируют рекомендации врача (РОМИР Мониторинг 2007, <http://ru-romir.com>). Безусловно, что более широкое применение антибиотиков с оптимальными фармакологическими характеристиками (кратность приема 1-2 раза в сутки, высокий профиль безопасности и пр.) в реальной клинической практике позволит снизить количество случаев неэффективности терапии.

Важнейшим моментом ведения больных ВП является адекватная оценка тяжести состояния больного и прогноза заболевания, определяющих выбор места лечения (на дому, в отделении общего профиля, в ОРИТ) и тактику антибактериальной терапии. С этой целью в настоящее время используются различные шкалы прогноза ВП. Однако стоит помнить о том, что эти шкалы имеют свои ограничения.

Так, например, получившая широкое распространение 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) [23], не может быть использована у молодых пациентов, так как в ее основе лежит определение возраста больного. Кроме этого, очевидно, что чем меньшее число лабораторных исследований (порой трудно- или невыполнимых в амбулаторной практике) учитывается в интегральной оценке тяжести состояния пациента, тем доступнее соответствующая шкала и очевидней ее практическая ценность. В этом плане более предпочтительны прогностические шкалы CURB-65¹ и CRB-65² [24]. Пример использования шкалы CRB-65 представлен на рисунке 4.

¹ С – Confusion (нарушения сознания); U – Urea (азот мочевины > 7,0 ммоль/л); R – Respiratory rate (частота дыхания ≥30/мин); B – Blood pressure (диастолическое или систолическое артериальное давление ≤ 60 и < 90 мм рт.с. соответственно); 65 – (возраст ≥65 лет)

² В шкале CRB-65 отсутствует оценка уровня азота мочевины (U – Urea)

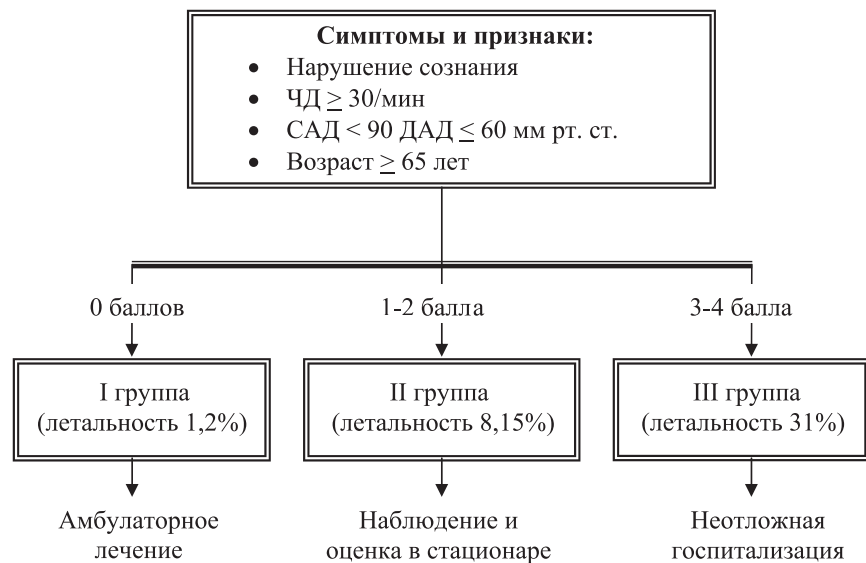


Рисунок 4. Использование шкалы CRB-65 для выбора места лечения больного внебольничной пневмонией [39]

(ЧД – частота дыхания; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление)

Перспективными для оценки тяжести состояния госпитализированных больных ВП представляются и шкалы SMART-COP и SMRT-CO, разработанные группой австралийских и американской ученых [40, 41] – табл. 3. «Облегченный» вариант шкалы (без определения альбуминемии и pH крови) обладает сравнимой ценностью со SMART-COP. Пациенты, «набравшие» 1-2 балла, могут наблюдаться в отделении общего профиля, а 3 балла и более требуют неотложной госпитализации в ОРИТ.

Задержка с началом антибиотикотерапии более чем на 4-8 часов также является важным фактором риска неэффективности лечения [25]. В этой связи целесообразно введение первой дозы антибиотика сразу же после установления предварительного диагноза пневмонии, например, на догоспитальном этапе силами бригады скорой помощи. Необходимо обратить внимание на тот факт, что зачастую в стационарах не поддерживается необходимая преемственность лечения и нередки случаи произвольной модификации антибиотикотерапии или задержки с ее проведением при переводе больного из отделения в отделения (например, из ОРИТ в отделение общего профиля).

Таблица 3. Шкалы SMART-COP и SMRT-CO для оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией [40, 41]

Показатель	Балл
Систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. (Systolic blood pressure)	2
Мультилобарная пневмоническая инфильтрация (Multilobar infiltration)	1
Содержание альбумина в плазме $< 3,5$ г/л (Albumin)*	1
Частота дыхания (Respiratory rate)	1
• при возрасте ≤ 50 лет ≥ 25 /мин • при возрасте ≥ 50 лет ≥ 30 /мин	
Частота сердечных сокращений (Tachycardia) ≥ 125 уд/мин	1
Нарушения сознания (Confusion)	1
Оксигенация (Oxygenation)	2
• при возрасте ≤ 50 лет $\text{SaO}_2 < 94\%$, при возрасте > 50 лет $\text{SaO}_2 < 90\%$ или • при возрасте ≤ 50 лет $\text{PaO}_2 < 70\%$, при возрасте > 50 лет $\text{PaO}_2 < 60\%$	
pH артериальной крови $< 7,35$ (pH)*	2

Примечание: *- отсутствуют в шкале SMRT-CO

Другим важным шагом, способным повысить эффективность лечения, является оценка клинико-эпидемиологических данных, позволяющих актуализировать этиологию пневмонии (табл. 4) и, соответственно, проводить целенаправленную антибактериальную терапию.

Так, для пневмококковой пневмонии характерны острое начало, потрясающий озноб, высокая лихорадка, боли в грудной клетке, кровохарканье, для легионеллезной пневмонии – тяжелое течение заболевания, диарея, неврологическая симптоматика, нарушения функции печени; для микоплазменной – мышечные и головные боли, симптомы инфекции верхних дыхательных путей. Образование полостей деструкции в легких не характерно для пневмококковой, микоплазменной и хламидийной ВП, но может свидетельствовать в пользу стафилококковой инфекции, аэробных грамотрицательных энтеробактерий и анаэробов. Однако стоит помнить о том, что клинкорентгенологические данные не могут считаться адекватными предикторами этиологии пневмонии, так как ее клиническая картина обусловлено не только (и не столько) видом возбудителя, сколько возрастом больного, наличием сопутствующей заболеваний и др.

Таблица 4. Эпидемиология и факторы риска развития внебольничной пневмонии известной этиологии [8, 26]

Условия возникновения	Вероятные возбудители
Алкоголизм	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , анаэробы, аэробные грамотрицательные бактерии (чаще – <i>Klebsiella pneumoniae</i>)
ХОБЛ/курение	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Legionella</i> spp.
Декомпенсированный сахарный диабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , анаэробы
Несанированная полость рта	Анаэробы
Гнойничковые заболевания кожи	<i>S. aureus</i>
Эпидемия гриппа	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> ; реже – первичное вирусное поражение легких*
Предполагаемая массивная аспирация	Анаэробы
Развитие ВП на фоне бронхоэктазов, муковисцидоза	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенные наркоманы	<i>S. aureus</i> , анаэробы
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы
Иммуносупрессия (например, ВИЧ)	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
Контакт с увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды	<i>Legionella pneumophila</i> ¹
Вспышка пневмонии среди проживающих вместе родственников	<i>C. pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Вспышка заболевания в закрытом организованном коллективе (например, школьники, военнослужащие)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>

Примечание: в период пандемии гриппа А/Н1N1/California доминировали первичные вирусные пневмонии (R. Perez-Padilla et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009; 361: 680-689)

¹ Факторы риска развития легионеллезной инфекции: развитие пневмонии в теплое время года; мужчины в возрасте старше 40 лет; путешествие (отдых с выездом) внутри страны или за рубеж, совпадающее со сроком инкубационного периода (от 2 до 10 дней до начала заболевания); курение, злоупотребление алкоголем, наркомания; наличие сопутствующих заболеваний: диабет, сердечно-сосудистая патология, хронические болезни органов дыхания, заболевания

Частой причиной неэффективности лечения ВП является недооценка региональной ситуации по лекарственной устойчивости ключевых возбудителей пневмонии и отсутствие какой-либо настороженности в вопросах выявления факторов риска антибиотикорезистентных/проблемных микроорганизмов (рис. 5).



Рисунок 5. Факторы риска лекарственноустойчивых/проблемных возбудителей внебольничной пневмонии [8]

Данные мониторинга резистентности клинических штаммов пневмококка – основного возбудителя ВП – в рамках многоцентрового исследования ПЕ-ГАС с 1999 по 2009 гг. свидетельствуют, что уровень устойчивости *S.pneumoniae* к пенициллину в нашей стране остается стабильным, причем в большинстве случаев выявляются умереннорезистентные штаммы. Все пенициллинорезистентные пневмококки сохраняют чувствительность к амоксициллину, а резистентность к цефотаксиму/цефтриаксону варьирует от 0 до 4,4%. Невысокой остается резистентность *S.pneumoniae* к макролидам. Высокую активность в отношении возбудителя сохраняют респираторные фторхинолоны – в 2007-

почек и пр.; прием системных глюкокортикостероидов, интенсивная иммуносупрессивная терапия; работа в туристических или гостиничных комплексах; занятость на строительных или земляных работах.

2009 гг. не было выявлено ни одного штамма *S.pneumoniae*, устойчивого к левофлоксацину (табл. 5). Следует отметить тенденцию к росту устойчивости пневмококка к тетрациклину и ко-тримоксазолу, несмотря на существенное сокращения в последние годы использования этих антибиотиков при лечении респираторных инфекций в амбулаторной практике [42].

Таблица 5. Частота (%) умереннорезистентных и резистентных *Streptococcus pneumoniae* в России (2007 – 2009 гг.)*

Антибиотики	Лекарственноустойчивые <i>S.pneumoniae</i>	
	Умереннорезистентные	Резистентные
Пенициллин	9,0	5,5
Амоксициллин	0,5	0,1
Амоксициллин/клавуланат	0,5	0,1
Цефтриаксон	1,6	2,8
Азитромицин	0,8	10,0
Кларитромицин	1,7	9,1
Спирамицин	1,6	7,9
Клиндамицин	0,3	7,8
Левофлоксацин	0	0
Тетрациклин	3,6	23,7
Ко-тримоксазол	21,6	19,7

Примечание: * – исследовано 745 штаммов пневмококка (ПеГАС-III, НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск; неопубликованные данные)

В последнее время наблюдается рост числа ВП, вызываемых внебольничными штаммами MRSA¹. Продукция данным возбудителем лейкоцидина Panton-Valentine и других токсинов обуславливает развитие осложнений пневмонии (деструкция/абсцедирование легочной ткани, эмпиема плевры, шок, дыхательная недостаточность). Предположение о внебольничном MRSA следует допускать у больных с абсцедированием легочных инфильтратов при отсутствии факторов риска аспирационной пневмонии (злоупотребление алкоголем, нарушение моторики пищевода, нарушения сознания, инсульт, заболевания десен) [8].

¹ MRSA – метициллинрезистентные стафилококки

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, «НЕ ОТВЕЧАЮЩЕЙ» НА ЛЕЧЕНИЕ

Ведение пациентов с ВП, «не отвечающей» на лечение, предполагает следующий алгоритм действий:

1. перевод больного на более высокий уровень лечения (т.е. госпитализация больного в случае первоначального амбулаторного лечения или перевод пациента из отделения общего профиля в ОРИТ);
2. пересмотр тактики антибактериальной терапии;
3. проведение целенаправленного диагностического поиска (*Приложение 1*).

Очевидно, что первым врачебным действием при лечении ВП у госпитализированных больных является тщательный пересмотр анамнестических, эпидемиологических и клинических данных, позволяющих определить альтернативную этиологию пневмонии, анализ факторов риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов, полноценное микробиологическое обследование и последующее модифицирование антибактериальной терапии с учетом выявленных причин неэффективности лечения. Безусловным подспорьем в обсуждаемой клинической ситуации могут оказаться данные микробиологической диагностики и оценки чувствительности выделенного микроорганизма к антибиотикам, которые чаще всего доступны на 2-3 сутки от начала лечения. Впрочем, стоит заметить, что по некоторым данным целенаправленная модификация антибактериальной терапии с учетом результатов микробиологической диагностики демонстрирует сравнимую летальность с эмпирически назначенным лечением [27].

Однако, даже отсутствие положительного микробиологического результата (например, отсутствие синегнойной палочки или MRSA в исследуемом материале) заставляет принять решение о дальнейшем системном диагностическом поиске (компьютерная томография высокого разрешения, инструментальные и лабораторные методы). Известно, что такой подход обследования больных с ВП, «не отвечающей» на лечение, приводит к постановке специфического диагноза в 70% случаев [3].

Экспресс-метод определения пневмококкового антигена в моче позволяет уточнить этиологию заболевания и прекратить или, напротив, при отрицательном результате теста, актуализировать поиск иных причин неэффективности лечения. Кроме этого, положительный результат теста позволит

помочь в интерпретации данных последующей микробиологической диагностики, которые могут указать на развитие ранней суперинфекции.

Перспективным является использование иммунохроматографического экспресс-метода диагностики для определения в моче специфичного растворимого антигена *Legionella pneumophila* серогруппы I, что позволяет в кратчайшие сроки изменить тактику лечения в пользу «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин) или макролидов.

Несомненным преимуществом определения антигенурии *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* является сохранение положительного результата исследования несмотря на продолжающуюся антибактериальную терапию [43].

У взрослых больных (вне эпидемии/пандемии) недооценивается роль вируса гриппа в качестве возбудителя заболевания. Между тем известно, что пневмония развивается у 5–38% пациентов с гриппом А и у 10% с гриппом В [44]; при этом принято различать первичную вирусную пневмонию (т.е. развившуюся в результате прямого вирусного поражения легких) и вторичную бактериальную пневмонию (внебольничная или нозокомиальная бактериальная суперинфекция может осложнять течение первичной вирусной пневмонии или оказаться самостоятельным поздним осложнением гриппа). Характерной чертой первичной вирусной пневмонии является развитие кашля, болей в грудной клетке, одышки на фоне типичной гриппозной инфекции; «апогеем» тяжелых случаев непосредственного вирусного поражения легких является диффузное альвеолярное поражение и острый респираторный дистресс-синдром, что может привести к летальному исходу в течение ближайших 4–5 дней, несмотря на респираторную поддержку (неинвазивная/механическая вентиляция легких). Нередко наблюдаются и вторичные бактериальные пневмонии, в этиологии которых ведущее значение имеют *S. aureus*, *S. pneumoniae*, а также *H. influenzae*, чаще всего проявляющиеся появлением респираторной симптоматики в виде продуктивного кашля с отделением гнойной мокроты, одышки и пр. на фоне наметившегося улучшения общего самочувствия через 4–5 дней от начала заболевания.

Преодоление эпидемического порога по гриппу в регионе, наличие симптомов вирусной респираторной инфекции у членов семьи или сослуживцев усиливает предположение о вирусном поражении легких. В ряде случаев целесообразна диагностика с использованием экспресс-тестов, основанных на обнаружении антигенов вирусов гриппа, которые позволяют установить этиологический диагноз в течение 15–30 минут. Впрочем, в числе недостатков данных тестов стоит упомянуть стоимость (≈30 долл. США), высокую частоту ложноотрицательных и ложноположительных результатов при аденовирусной

инфекции. Напротив, метод микроиммуофлюоресценции позволяет диагностировать гриппозную инфекцию (в том числе документировать подтипы вируса гриппа) в течение ближайших 2–3 часов и является предпочтительным для госпитализированных больных [8].

При ухудшении состояния больного и прогрессировании симптомов заболевания необходимо проводить повторные посевы крови, так как в данном случае возникает риск развития вторичной бактериемии. Несмотря на предшествующую антибиотикотерапию данное исследование имеет большую диагностическую ценность [29], так как в случае положительного результата гемокультуры на фоне адекватной антибактериальной терапии можно сделать вывод о наличии антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, либо о появлении других очагов инфекции (например, эндокардит).

В последние годы все большее внимание привлекает исследование сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина. Показано, в частности, что наиболее высокая концентрация СРБ отмечается у пациентов с тяжелой пневмококковой или легионеллезной пневмонией, а также может рассматриваться как самостоятельный фактор неэффективности антибактериальной терапии [94–97]. Уровень прокальцитонина также коррелирует с тяжестью состояния больных ВП и может быть предиктором развития осложнений и неблагоприятного исхода заболевания [98]. Впрочем, окончательного мнения о целесообразности использования вышеуказанных тестов для дифференциации этиологии и определения тяжести состояния пациентов пока нет.

Безусловно важным в ходе обследования является выявление возможных иммунологических нарушений и последующая их коррекция (наряду с пересмотром тактики антибактериальной терапии). В настоящее время в общетерапевтической и пульмонологической практике нередкими стали случаи пневмоцистной пневмонии (возбудитель — *Pneumocystis jiroveci*), являющейся едва ли не основным клиническим проявлением у больных СПИДом. В этой связи всем поступающим в стационар больным показан иммуноферментный анализ для обнаружения антител к ВИЧ.

В ряде случаев на фоне применения β-лактамов антибиотиков наблюдается лекарственная лихорадка, требующая отмены антибиотика [30]. Кроме этого, при приеме пенициллина (реже других β-лактамов антибиотиков), сульфаниламидов возможно развитие аллергического (гиперчувствительного) васкулита, манифестирующего геморрагической сыпью и легочными инфильтратами. Диагноз подтверждают данными биопсии участков кожи, где выявляют признаки васкулита мелких сосудов. Важнейшим фактором риска

развития гиперчувствительного васкулита является аллергическая реакция на лекарственные средства в анамнезе [45].

И конечно, следует помнить о том, что неэффективность лечения может быть обусловлена внелегочными очагами инфекции (инфекции кожи, мочевых путей, брюшной полости, катетер-ассоциированные инфекции), в том числе нозокомиального характера, что обуславливает дальнейший диагностический поиск и микробиологическое исследование актуального материала.

Синдромосходные (с пневмонией) заболевания

В числе альтернативных патологических процессов, протекающих под маской пневмонии, стоит выделить: ТЭЛА, инфекционный эндокардит правых отделов сердца, острую интерстициальную пневмонию, острую эозинофильную пневмонию, облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией, системные васкулиты и пр.

Так, *острая интерстициальная пневмония* (ОИП) чаще всего манифестирует гриппоподобным синдромом, ведущим из симптомов которого является лихорадка. При аускультации легких выслушивается распространенная инспираторная крепитация, реже рассеянные сухие свистящие хрипы. Рентгенологически визуализируются двусторонние диффузные затемнения по типу «матового стекла» – по данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения. При цитологическом исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) обнаруживают большое количество клеточных элементов с преобладанием нейтрофилов. Характерным признаком ОИП является быстрое развитие гипоксемии, требующее механической вентиляции легких; при этом летальность достигает 75% в течение 6 месяцев [47].

Острая эозинофильная пневмония (ОЭП) – остролихорадочное заболевание, в основе которого лежит эозинофильная инфильтрация легочной ткани. Рентгенологическая картина ОЭП характеризуется появлением чаще всего билатеральных субплеврально расположенных инфильтратов и двустороннего плеврального выпота с небольшим количеством жидкости (у 70% больных). КТ позволяет визуализировать диффузные изменения по типу «матового стекла», зоны консолидации [48]. Наряду с типичными для бактериальной пневмонии симптомами (фебрильная лихорадка, кашель, тахипное, плевральные боли, слабость, инспираторная крепитация) для большинства больных с ОЭП характерно развитие острой дыхательной недостаточности (ОДН); при этом в 60-70% случаев требуется респираторная поддержка [49].

Критериями диагноза ОЭП являются: остролихорадочное начало, гипоксемическая ОДН, диффузные инфильтративные изменения легочной ткани, эозинофилия жидкости БАЛ > 25%, эозинофильная инфильтрация легочного интерстиция и альвеол по данным биопсии и отсутствие причин хронической эозинофильной пневмонии (бронхиальная астма, паразитарные и грибковые инфекции). В числе лабораторных признаков ОЭП – лейкоцитоз крови, повышение содержания общего сывороточного IgE, но, как правило, отсутствие эозинофилии периферической крови. Характерным признаком ОЭП является быстрый эффект при применении системных глюкокортикоидов (регресс клинической картины наблюдается через 1-2 дня, а рентгенологическое выздоровление – спустя 7-10 дней).

Инфекционный эндокардит (ИЭ) правых отделов сердца является «визитной карточкой» внутривенных наркоманов. В ряде случаев причинами развития заболевания могут быть длительная катетеризация вен, внутрисердечные диагностические и лечебные манипуляции. Наиболее частым возбудителем ИЭ правых камер сердца являются антибиотикорезистентные штаммы *S. aureus*. Клиническое течение заболевания неспецифично, вследствие чего нередко ошибки и затруднения в его диагностике. Чаще всего (>60%) ИЭ правых отделов сердца манифестирует образованием множественных очагов в легочной ткани, в основе которых лежат повторные эпизоды ТЭЛА с развитием инфарктов легкого. Впоследствии происходит вторичное инфицирование этих очагов геморрагического некроза легочной ткани *S. aureus* с развитием абсцессов. У трети пациентов наблюдаются петехиальные высыпания на коже. Изменения центральной гемодинамики при разрушении трикуспидального клапана менее выражены, чем при поражении митрального и аортального клапанов, поэтому сердечная недостаточность развивается на поздних стадиях болезни. Диагностика ИЭ основывается на эхокардиографических признаках поражения клапанного аппарата сердца (вегетации, деструкция клапанов, нарастающая регургитация и пр.) и положительных результатах исследования гемокультуры [46].

Инструментальные методы обследования

В числе необходимых методов диагностики, применяемых при ведении пациентов с ВП, «не отвечающей» на лечение, следует, прежде всего, упомянуть КТ органов грудной клетки, фибробронхоскопию и торакоцентез, результаты которых дают возможность заподозрить, а порой и диагностировать альтернативное пневмонии заболевание [90, 91]. КТ органов грудной клетки помимо включения неинфекционных заболеваний (например, бронхолит с организу-

щейся пневмонией) позволяет диагностировать целый ряд других причин неэффективности лечения пневмонии — осложненный плеврит/эмпиему, абсцесс легкого и пр. Применение КТ целесообразно у пациентов с выявленными ранее при рентгенографии нетипичными для пневмонии изменениями (обтурационный ателектаз, инфаркт легкого на почве ТЭЛА и пр.), при рецидивирующей пневмонии (повторно возникающие инфильтративные изменения в одной и той же доле/сегменте), а также в случае затяжной пневмонии.

Бронхоскопия позволяет выявить ряд патологических процессов (мукоидная закупорка бронха, бронхогенная карцинома и пр.), а микробиологическое исследование жидкости БАЛ/материала щеточной биопсии обладает большей ценностью, чем рутинное культуральное исследование мокроты. Так, например, исследование жидкости БАЛ с использованием специальной окраской серебром или иммунофлюоресцентным красителем характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью в диагностике *P. jirovecii*-инфекции. По данным одного из исследований у 44% больных с ВП, «не ответившей» на лечение, этиология заболевания была установлена именно при бронхоскопии [31].

При наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме > 10 мм показан торакоцентез с последующим исследованием плевральной жидкости (окрашивание мазков по Граму и на кислотоустойчивые бациллы; посев на аэробы, анаэробы, микобактерии; подсчет лейкоцитов с лейкоцитарной формулой; определение рН, активности ЛДГ, содержание белка и пр.). Так, например, лимфоцитарный плевральный выпот позволяет заподозрить наличие у пациента туберкулеза легких.

Сводный анализ причин неэффективности лечения ВП и способов их коррекции представлен в таблице 7.

Таблица 7. Причины неэффективности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии и способы их коррекции

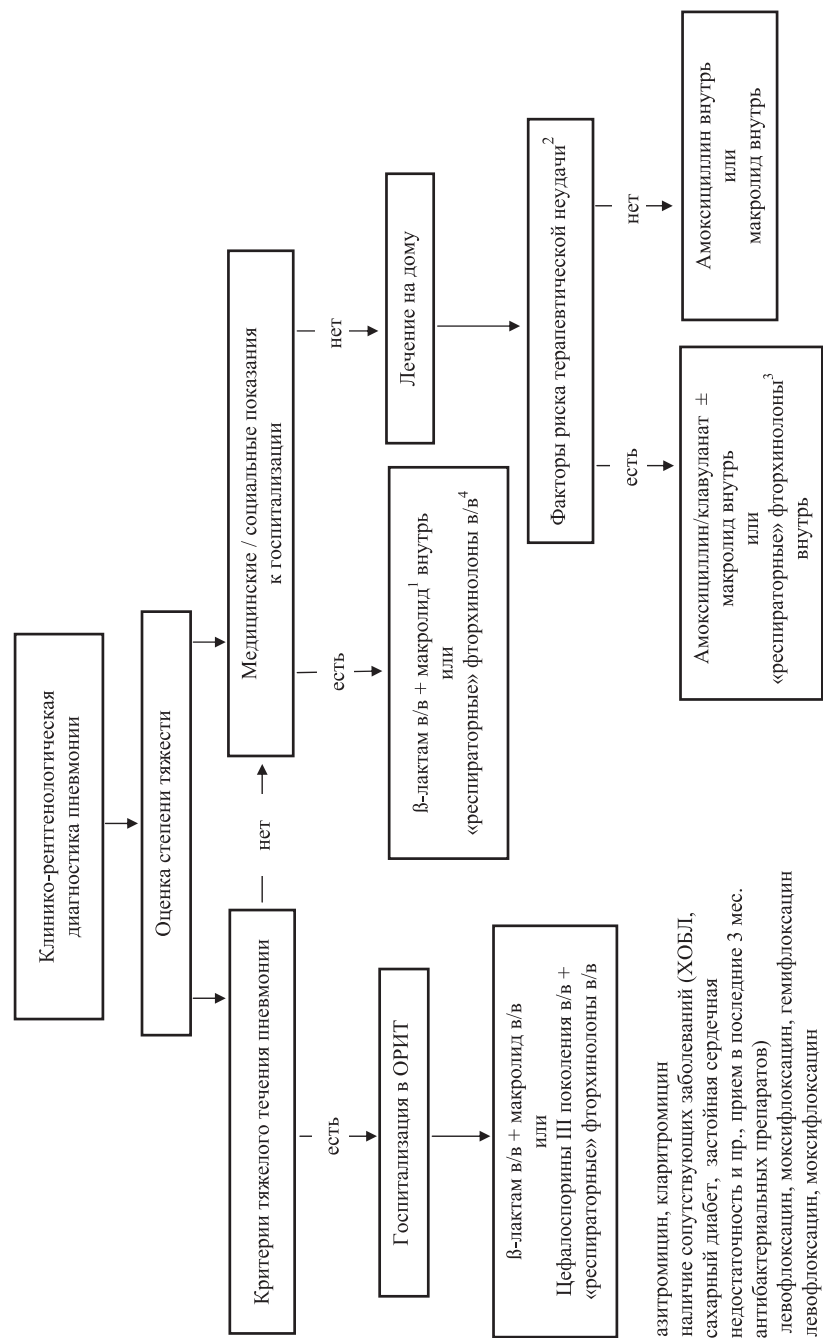
Предполагаемая причина неэффективности терапии	Метод коррекции
Неадекватная антибактериальная терапия	Пересмотр лечения в соответствии с требованиями национальных рекомендаций
Предполагаемая низкая комплаентность пациента	Госпитализация больного, назначение парентеральной терапии
Первоначальная недооценка тяжести состояния больного	Госпитализация, перевод в ОРИТ

Предполагаемая антибиотикорезистентность микроорганизмов	Пересмотр терапии в пользу антибиотиков, преодолевающих распространенные механизмы лекарственной устойчивости возбудителей (учет данных микробиологической диагностики)
Внегочные очаги инфекции (эндокардит, менингит и пр.)	Посев крови, диагностический поиск, модификация антибактериальной терапии
Осложнения пневмонии (абсцесс легкого, эмпиема плевры)	Диагностика. Торакоцентез. Пересмотр тактики антибактериальной терапии с учетом актуальных возбудителей
Альтернативный диагноз (ТЭЛА, эндокардит трикуспидального клапана облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией, системные васкулиты и пр.)	Диагностический поиск: компьютерная томография, бронхоскопия и пр.
Нозокомиальная суперинфекция	Своевременная диагностика, адекватная антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия и дополнительные методы лечения

В большинстве случаев при ранней терапевтической неудаче потенциально эффективной антибактериальной терапии (т.е. соответствующей современным клиническим рекомендациям — рис. 6, Приложение 2, 3), когда у больного отсутствуют известные факторы риска неэффективности лечения, ухудшение его состояния, скорее всего, обусловлено исходной тяжестью течения заболевания и, возможно, неадекватным «ответом» организма на лечебное вмешательство. Каких-либо рекомендаций по возможным направлениям антибактериальной терапии в данном случае не существует, за исключением того, что комбинированная антибиотикотерапия — β-лактамы + макролиды или «респираторный» фторхинолон + β-лактамы — является более эффективной, чем монотерапия у пациентов с тяжелой бактериемической пневмококковой пневмонией [32, 33]. Кроме того, известно, что стартовая монотерапия «респираторными» фторхинолонами характеризуется меньшей частотой неэффективности терапии. Однако исследований, которые бы аргументовали целесообразность модификации антибактериальной терапии в данной клинической ситуации, не существует.

Напротив, пересмотр имеющихся анамнестических, клинических и лабораторных данных, которые бы свидетельствовали о вероятности «встречи» с нечувствительными к применяемым антимикробным препаратам возбудите-



- ¹ азитромицин, кларитромицин
² наличие сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность и пр., прием в последние 3 мес. антибактериальных препаратов)
³ левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин
⁴ левофлоксацин, моксифлоксацин

Рисунок 6. Алгоритм эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у взрослых

лями ВП, может потребовать расширения эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов дополнительных диагностических исследований. Так, например, возможное инфицирование «атипичными» микроорганизмами (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella* spp.) требует пересмотра тактики лечения в пользу назначения «респираторных» фторхинолонов или макролидов. Очевидно также, что выявление таких осложнений пневмонии как абсцесс легкого и эмпиема плевры аргументирует назначение антибиотиков, активных в отношении предполагаемого круга возбудителей.

При получении данных микробиологической диагностики, свидетельствующих о выделении соответствующего пневмотропного микроорганизма, проводится целенаправленная терапия (Приложение 4). Так, при обнаружении MRSA к стандартной антибактериальной терапии следует добавить ванкомицин или линезолид. При выделении культуры *P. aeruginosa* препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем, дорипенем), ципрофлоксацин, левофлоксацин (750 мг в сутки). Все вышеуказанные препараты можно применять как в рамках монотерапии, так и с аминогликозидами (амикацином).

При подозрении на аспирацию предпочтение следует отдавать антибиотикам, активным в отношении широкого круга аэробных грамотрицательных возбудителей и анаэробов – амоксициллину/клавуланату, цефоперазону/сульбактаму, тикарциллину/клавуланату, пиперациллину/тазобактаму, карбапенемам.

Полученные положительные данные о наличии гриппозной инфекции позволяют принять своевременное решение о проведении противовирусной терапии ингибиторами нейроминидазы (осельтамивир, занамивир) [8].

Диагностированные иммунологические нарушения, безусловно, требуют специфической коррекции. В ряде случаев, например, при тяжелой пневмонии у лиц с предполагаемой иммуносупрессией, у пациентов с осложненным течением ВП (абсцедирование, эмпиема плевры) возможно применение препаратов IgG и IgM для внутривенного введения, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [34, 35]

У больных с тяжелой пневмонией, осложненной септическим шоком, пациентов с лейкопенией может применяться активированный дротрекогин-альфа, продемонстрировавший в клинических исследованиях снижение летальности на 9,8% [36].

При развитии острой дыхательной недостаточности (особенно у пациентов с сопутствующей ХОБЛ, при наличии анамнестических указаний на пе-

ренесенные эпизоды венозного тромбоза/ТЭЛА) целесообразно применение низкомолекулярных гепаринов. В случае недостаточности коры надпочечников или при подозрении на таковую (например, предшествующий прием системных глюкокортикоидов пациентами с тяжелым течением ХОБЛ), а также при «рефрактерном»¹ септическом шоке применяются гидрокортизон.

И, наконец, вакцинация пневмококковой и гриппозной вакцинами (Приложение 5) для соответствующих категорий пациентов – больные в возрасте 65 лет и старше и/или с сопутствующими заболеваниями – позволяет снизить вероятность развития пневмонии и уменьшить риск неэффективности антибактериальной терапии. В качестве дополнения к вакцинации гриппозной вакциной у лиц пожилого возраста при наличии сопутствующих заболеваний может проводиться «постэкспозиционная» химиопрофилактика осельтамивиром, профилактическая эффективность которого приближается к 75%.

МЕДЛЕННО РАЗРЕШАЮЩАЯСЯ/ НЕРАЗРЕШАЮЩАЯСЯ ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Термин «медленно разрешающаяся/неразрешающаяся» ВП принят для обозначения тех случаев заболевания, когда рентгенологические изменения сохраняются достаточно длительное время, превосходя ожидаемые сроки обратного развития очагово-инфильтративных изменений в легких [50]. Пожалуй, наиболее точное определение медленно разрешающейся/ неразрешающейся ВП было дано S.H.Kirtland и R.H. Winterbauer [51] – «...медленный регресс рентгенологических изменений у иммунокомпетентных больных, характеризующийся уменьшением размеров пневмонической инфильтрации менее чем на 50% к исходу 2-й недели и неполным разрешением к исходу 4-й недели от начала заболевания при улучшении клинической картины (в частности, достижении апирексии и пр.) на фоне проводимой антибактериальной терапии».

Причины медленного разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких разнообразны и связываются с характеристиками возбудителя, особенностями клинического течения заболевания и факторами «хозяина». Здесь же следует упомянуть и многочисленный перечень заболеваний/патологических состояний, синдромосходных с пневмонией (рис. 7).



Рисунок 7. Причины медленно разрешающейся/неразрешающейся внебольничной пневмонии

Причины медленно разрешающейся/неразрешающейся ВП, связанные с пациентом

Причины затяжного течения ВП, связанные с пациентом, как правило, оказывают более существенное влияние на клинико-рентгенологическую эволюцию заболевания, нежели известные характеристики возбудителя (вирулентность, лекарственная устойчивость). В числе важнейших факторов медленного рентгенологического разрешения пневмонии следует выделить пожилой/старческий возраст пациента и наличие у него сопутствующей инвалидизирующей патологии внутренних органов (рис. 8). Так, лишь у 30% больных в возрасте старше 50 лет спустя 4-е недели от начала лечения наблюдается полное исчезновение пневмонической инфильтрации, в то время как у пациентов молодого/среднего возраста рентгенологическое выздоровление в эти сроки наблюдается более чем в 90% случаев [52]. У 70-80% пациентов с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, сахарный диабет и пр.) также наблюдается затяжное (более 4-х недель) разрешение ВП [53-55]. В этом перечне особое место занимает застойная сердечная недостаточность – во-первых, при этом заболевании нередко ошибочно диагностируется пневмония, что «побуждает»

¹ «Рефрактерный» септический шок – септический шок, продолжающийся более одного часа, несмотря на проводимую инфузионную терапию и введение вазопрессоров.



Рисунок 8. Факторы хозяина, обуславливающие затяжное течение внебольничной пневмонии [60]

к неоправданному назначению антибиотиков, а, во-вторых, венозное полнокровие в малом круге кровообращения вследствие «застоя» сурфактанта и нарушения лимфатического дренажа обуславливает предрасположенность к бактериальной инвазии и оказывается одной из причин медленного разрешения пневмонической инфильтрации [56].

Медленное рентгенологическое выздоровление наблюдается у немалого числа (35-75%) больных хроническим алкоголизмом [57], а курение табака угнетает мукоцилиарный клиренс и является самостоятельным фактором риска инвазивной пневмококковой инфекции [58]. Кроме этого, курение сопряжено с повышенным риском пневмококковой бактериемии и рассматривается как самостоятельный фактор риска легионеллезной инфекции [59].

Отдельно необходимо выделить случаи пневмонии у лиц с иммунодефицитом, практически всегда сопровождающиеся синдромом затяжного рентгенологического разрешения. У ВИЧ-инфицированных больных обычно диагностируется пневмония, вызываемая *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, однако при снижении числа лимфоцитов $CD4^+ < 0,2 \times 10^9 / л$ чаще других развивается

пневмоцистная пневмония (возбудитель – *P. jiroveci*), являющаяся ведущей оппортунистической инфекцией при СПИДе. При этом на рентгенограмме органов грудной клетки у большинства пациентов (> 85%) визуализируются ограниченные или диффузные двусторонние затенения (при КТ наблюдается картина «матового стекла»), формируются полосные образования. Примечательно, что в 15-25% случаев, несмотря на демонстративную клиническую симптоматику (лихорадка, признаки интоксикации, одышка) рентгенограмма может оставаться малоизмененной или интактной [61]. Пациентам из групп риска (молодые люди, предполагаемые внутривенные наркоманы) с замедленным регрессом клинико-рентгенологических симптомов пневмонии показан иммуноферментный анализ для обнаружения антител к ВИЧ, микробиологическая диагностика пневмоцистоза – микроскопия окрашенных мазков мокроты, полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммунофлюоресцентные методы с моно- и поликлональными антителами – с последующей модификацией антибактериальной терапии.

Пневмония у пациентов с иммунодефицитными заболеваниями/состояниями характеризуется, как правило, тяжелым/осложненным течением и медленным регрессом клинико-рентгенологических симптомов заболевания. Нередкими микробиологическими находками у такого рода больных наряду со *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* оказываются *P. jiroveci*, а также цитомегаловирусная и грибковая инфекции. Из первичных иммунодефицитов чаще других диагностируются X-сцепленная агаммаглобулинемия и общий вариабельный иммунодефицит, требующие заместительной терапии иммуноглобулинами. Подозрение на вторичные иммунодефициты должно возникать всякий раз у истощенного больного, в случаях диагностики солидных злокачественных новообразований, диффузных заболеваний соединительной ткани, гемобластозов, при приеме системных глюкокортикостероидов, а также у реципиентов донорских органов [62].

Причины медленно разрешающейся / неразрешающейся ВП, связанные с самим заболеванием

Важной причиной медленного разрешения ВП является тяжелое течение заболевания, при котором средние сроки рентгенологического выздоровления в среднем составляют около 10-ти недель. Мультилобарная пневмоническая инфильтрация и вторичная бактериемия также являются независимыми факторами риска затяжного течения пневмонии – рис. 9 [63].

Затяжное течение ВП закономерно часто коррелирует с такими осложнениями заболевания как абсцесс легкого или осложненный плеврит/

эмпиема плевры, которые нередко разрешаются с образованием постпневмонического пневмо-плеврофиброза.

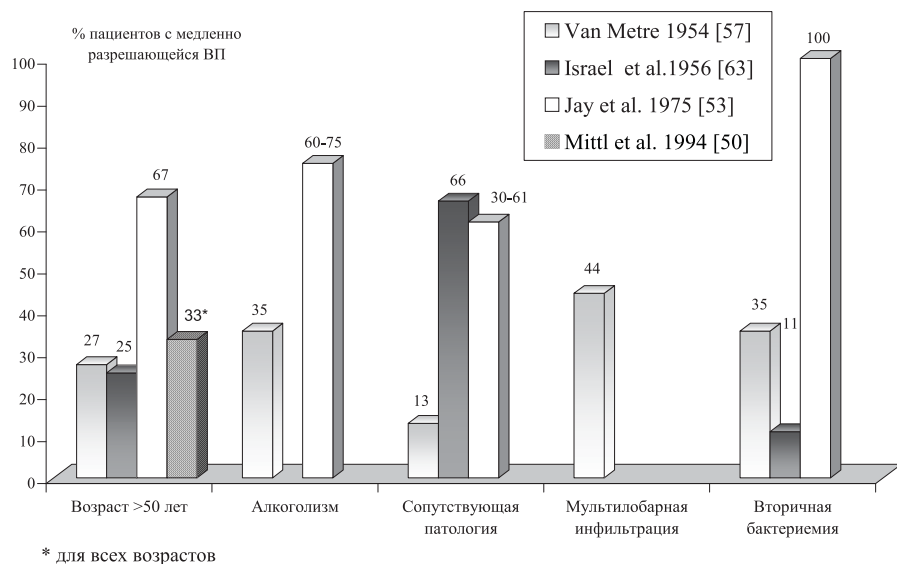


Рисунок 9. Факторы риска медленно разрешающейся внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии

Еще одним из возможных факторов риска медленно разрешающейся ВП нередко оказывается неэффективная стартовая антибактериальная терапия, в свою очередь, обусловливаемая выбором антибиотика, неактивного в отношении возбудителя/возбудителей заболевания (приобретенная или природная устойчивость), нарушениями режима дозирования и пр.

Причины медленно разрешающейся / неразрешающейся ВП, связанные с возбудителем

На первый взгляд парадоксальным представляется тот факт, что пневмококк, являющийся ведущим возбудителем ВП, обуславливает и большинство случаев затяжного течения заболевания. Между тем, еще в одном из первых исследований, посвященных изучению причин медленно разрешающейся пневмонии, было показано, что рентгенологическое выздоровление пневмококковой пневмонии к исходу 4-й недели отмечалось у 91% больных

с однодолевым поражением легких и только в 56% случаев -при мультилобарной распространенности процесса [57].

В числе известных причин затяжного течения пневмококковой пневмонии фигурируют полирезистентные *S. pneumoniae* и вторичная бактериемия. В последнем случае сроки полного обратного развития пневмонической инфильтрации составляют 3 – 5 месяцев [50].

При пневмонии, вызванной *L. pneumophila*, практически во всех случаях наблюдается длительное сохранение инфильтративных изменений в легких. Отчасти это связано с тем, что больные «не отвечают» должным образом на эмпирическую антибактериальную терапию, что сопровождается, как клиническим, так и рентгенологическим ухудшением. Смена антибиотиков с назначением макролидов или «респираторных» фторхинолонов позволяет добиться выздоровления, но при этом рентгенологическое разрешение запаздывает порой до 6-12 месяцев. Впрочем, и в случаях адекватной стартовой антибактериальной терапии для «болезни легионеров» характерным является медленное обратное развитие очагово-инфильтративных изменений и высокая частота образования постпневмонического пневмофиброза. Показано, в частности, что у 65% больных с легионеллезной пневмонией рентгенографические изменения в легких сохраняются и спустя 8 недель от начала заболевания [64]. Согласно результатам целого ряда исследований рентгенологическое выздоровление наблюдается в течение первых 4-х недель в среднем у 12% (от 0 до 29%) и сохраняются более 12 недель у 54% (от 42 до 70%) больных [65, 66] – табл. 8.

Таблица 8. Сроки рентгенологического разрешения внебольничной пневмонии в зависимости от вида возбудителя [54, 64]

Возбудитель	Сроки рентгенологического разрешения	Частота остаточных изменений (постпневмонический пневмофиброз)
<i>S. pneumoniae</i>	1 – 3 мес.	Редко
<i>S. pneumoniae</i> с бактериемией	3 – 5 мес.	25% – 35%
<i>S. aureus</i>	3 – 5 мес.	Часто
<i>H. influenzae</i>	1 – 5 мес.	Редко
Грамотрицательные энтеробактерии	3 – 5 мес.	10% – 20%
<i>Legionella</i> spp.	2 – 6 мес.	25%
<i>C. pneumoniae</i>	1 – 3 мес.	10% – 20%
<i>M. pneumoniae</i>	2 – 4 недели	Редко

Для микоплазменной пневмонии характерно нетяжелое течение; однако лишь в 40% случаев к исходу 4-й недели заболевания достигается рентгенологическое выздоровление, тогда как в остальных случаях для этого требуется не менее 8 недель [67, 68].

Пневмония, вызываемая *S. pneumoniae*, также протекают нетяжело и характеризуются быстрым разрешением клинико-рентгенологических симптомов, особенно у молодых пациентов. В большинстве случаев сроки разрешения пневмонической инфильтрации при этой форме ВП не превышают 4-х недель, но у 20% больных могут достигать 8 – 9 недель. Более того, остаточные изменения в виде постпневмонического пневмофиброза сохраняются у 10-20% пациентов [64].

В отношении других возбудителей известно, что пневмония, вызываемая *H. influenzae*, более чем в половине случаев сопровождается длительным (в среднем 6 недель) разрешением пневмонической инфильтрации. ВП, вызываемая аэробными грамотрицательными энтеробактериями, характеризуется, как правило, более тяжелым течением и практически всегда сопровождаются длительными сроками рентгенологического выздоровления. Стафилококковая пневмония характеризуется закономерно частым формированием деструктивных изменений в легких; разрешение заболевания медленное, часто с исходом в локальный пневмофиброз.

Антибиотикорезистентность возбудителей ВП также может оказаться причиной затяжного заболевания. В этой связи важное значение приобретает знание врачом локальной эпидемиологии резистентности основных возбудителей пневмонии и учет известных факторов риска полирезистентности *S. pneumoniae* [8].

Дифференциальная диагностика при синдроме «затяжной пневмонии»

Перечень заболеваний, протекающих под маской собственно пневмонии, чрезвычайно разнообразен (рис. 7), поэтому в случаях медленно разрешающейся/неразрешающейся ВП поиск альтернативного заболевания приобретает порой решающее значение [69]. В целом, более чем у 20% больных с синдромом «затяжной» пневмонии устанавливается альтернативный диагноз [3].

Инфильтративный туберкулез легких

Весьма важным в процессе дифференциальной диагностики является разграничение затяжной пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких

(табл. 9). В этом контексте и сегодня весьма актуально звучат слова известного интерниста Роберта Хэгглина: «Надо поставить за правило – каждый процесс считать туберкулезным до тех пор, пока не будет совершенно точно выявлена принадлежность его к другой группе заболеваний» [71].

Таблица 9. Наиболее типичные признаки инфильтративного туберкулеза легких и внебольничной пневмонии [72]

Признак	Инфильтративный туберкулез	Внебольничная пневмония
Анамнез	Контакт с больным туберкулезом, туберкулез в анамнезе	Переохлаждение
Начало заболевания	Подострое, реже острое	Чаще острое
Инттоксикация	Умеренно выраженная	Выраженная
Температура тела	Субфебрильная, реже фебрильная интермиттирующего характера	Фебрильная постоянного характера
Клинические симптомы	Неинтенсивный кашель с мокротой слизисто-гнойного характера	Интенсивный кашель с гнойной мокротой
Данные физического обследования	Незвучные мелкопузырчатые хрипы Несоответствие аускультативной симптоматики обширности поражения легочной ткани	Крепитация. Звучные мелкопузырчатые хрипы
Рентгенологические признаки	Сегментарное/полисегментарное затемнение негетерогенного характера преимущественно в 1-2 и 6 сегментах. Кальцинаты в зоне поражения или корнях легких	Сегментарное/полисегментарное затемнение гомогенного характера преимущественно в нижних долях легких
Микробиологическая диагностика	Кислотоустойчивые микобактерии	Грамположительные и реже грамотрицательные бактерии
Лабораторные исследования	Умеренные лейкоцитоз и СОЭ, нередко лимфопения, моноцитоз	Выраженный лейкоцитоз со сдвигом в сторону юных форм
Ответ на лечение	Отсутствует	Положительная динамика клинико-рентгенологических симптомов

Основой диагностики туберкулеза является обнаружение кислотоустойчивых микобактерий при световой/люминесцентной микроскопии в мазках мокроты (материала, полученного при фибробронхоскопии), окрашенных по Ziehl-Neelson. При этом должно исследоваться не менее 3-х проб мокроты в течение 3 последовательных дней и просматриваться не менее 100 полей зрения. ПЦР позволяет выявить специфическую ДНК микобактерий, однако ввиду невысокой специфичности (высокая вероятность ложноположительных результатов) данный метод рассматривается в ряду дополнительных. Традиционная микробиологическая диагностика (посев мокроты) позволяет выделить культуру микобактерий через 21-90 дней.

Определенное значение имеет туберкулиновая диагностика — отсутствие реакции свидетельствует в пользу нетуберкулезного поражения легких. Напротив, гиперергическая реакция (размер папулы 21 мм и более) позволяет предположить инфицирование микобактериями. Положительная реакция при размере папулы от 5 до 20 мм не является диагностической, так как может быть обусловлена специфической сенсибилизацией к туберкулину как в результате инфицирования, так и вакцинации/ревакцинации БЦЖ.

В системе комплексной диагностики туберкулеза используются также методы определения антител и антигенов микобактерий (иммуоферментный анализ), однако их диагностическая ценность невысока ввиду ограниченной чувствительности и специфичности.

Новообразования

Чрезвычайно важным в период обследования больного с медленно разрешающейся/неразрешающейся ВП является исключение злокачественного новообразования. Эндобронхиальная опухоль может полностью или частично обтурировать дыхательные пути, приводя к развитию постобструктивной пневмонии. При этом рентгенологические признаки ателектаза могут отсутствовать, поскольку респираторные отделы оказываются заполненными воспалительным экссудатом.

Некоторые типы рака легкого могут манифестировать легочными инфильтратами с формированием очаговых или массивных очагово-сливных затенений на рентгенограмме. Это наиболее характерно для бронхиолоальвеолярного рака (БАР). В каждом третьем случае БАРа визуализируется лобарное уплотнение легочной ткани, причем присутствующая в части случаев воздушная бронхограмма усиливает уверенность в диагнозе пневмонии. При фибробронхоскопии эндобронхиальный рост опухолевых масс отсутствует.

Лимфома также может манифестировать преимущественно внутригрудной локализацией процесса. Так, например, поражение легочной ткани наблюдается при лимфогранулематозе примерно в 10% случаев (реже при неходжкинской лимфоме). Важно при этом подчеркнуть, что практически всегда паренхиматозный процесс «соседствует» с внутригрудной лимфаденопатией.

В редких случаях причиной медленного обратного развития очагово-инфильтративных изменений в легких могут оказаться и доброкачественные новообразования, например, аденома бронха.

В случаях медленного обратного развития пневмонии у курильщиков в возрасте старше 40 и больных из других групп риска развития рака легкого необходимо проведение фибробронхоскопии и КТ органов грудной клетки.

Тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого

У больных с известными факторами риска глубокого венозного тромбоза (недавнее хирургическое вмешательство, травма, застойная сердечная недостаточность, ожирение, варикозная болезнь, длительный постельный режим, злокачественное новообразование, гиперглобулинемия, повторные эпизоды или семейный анамнез тромбоза/эмболии и др.) и развитием очагово-инфильтративных изменений в легких необходимо исключать ТЭЛА, осложненную инфарктом легкого. В ряду характерных рентгенологических признаков ТЭЛА следует указать очаговую инфильтрацию, представленную сегментарными/полисегментарными гомогенными затенениями, прилежащими к диафрагме или костальной плевре, а вершиной обращенными к корню (признак Hampton). Данная рентгенологическая находка обнаруживается в сроки от 12 ч до нескольких дней после эмболического эпизода. Для очагово-инфильтративных изменений в случаях ТЭЛА не характерна воздушная бронхограмма с образованием полостей распада.

Вероятность ТЭЛА оказывается весьма высокой у больных с факторами риска венозного тромбоза, одышкой, тахипноэ, плевральными болями, не находящими другого объяснения.

Особое значение в диагностике ТЭЛА имеют: определение уровня D-димера плазмы крови, визуализация «причинного» тромба в глубоких венах нижних конечностей (импедансная плетизмография, дуплексная ультразвуковая диагностика), перфузионная сцинтиграфия легких, КТ высокого разрешения с контрастированием и, в отдельных случаях, ангиопульмонография [73].

Иммунопатологические заболевания

Поражение легких характерно для васкулитов, поражающих сосуды мелкого и среднего калибра: гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, узелковый полиартериит и синдром Чардж-Стросса и др. [74, 75]. В подавляющем числе случаев при васкулитах не наблюдается изолированного поражения легочной ткани, а в патологический процесс вовлекаются другие органы и системы (табл. 10).

Таблица 10. Клинические проявления и их выраженность системных васкулитов [49]

Признак	Гранулематоз Вегенера	Синдром Чардж-Стросса	Микроскопический полиангиит	Узелковый полиартериит
Бронхиальная астма	-	+++	-	-
Ринит/синусит	+++	++	+	+
Кожная сыпь	+	++	+	+
Протеинурия/гематурия	+++	+	+++	++
Моно-/полиневриты	+	++	+	+
Сердечная недостаточность/перикардит	+	++	+	+
Эозинофилия крови	-	+++	-	-
Артериальная гипертензия	+	+	-	++
ANCA	c-ANCA	p-ANCA	или c-ANCA или p-ANCA	p-ANCA

Так, например, в ряду дебютных признаков гранулематоза Вегенера наряду с множественными (иногда транзиторными) легочными инфильтратами фигурируют поражения верхних дыхательных путей и почек. В каждом третьем случае рентгенологически визуализируются сегментарные или лобарные инфильтративные изменения. Поражения легких при гранулематозе Вегенера (чаще узловатые затенения, реже фокусная или массивная инфильтрация, плевральный выпот, ателектазы, альвеолярные геморрагии) встречаются в 70-85% случаев и могут ошибочно расцениваться как пневмония, особенно у лихорадящих больных. Однако наличие внелегочных проявлений заболевания диктует пересмотр диагностической и лечебной тактики. В 2/3 случаев

при гранулематозе Вегенера развивается гломерулонефрит. Кроме того, в патологический процесс вовлекаются верхние дыхательные пути (хронический синусит, средний отит), центральная или периферическая нервная система (в 20-34% случаев), кожа (в 40-50% случаев), суставы (в 60% случаев).

Реже в круг дифференциально-диагностического поиска при синдроме «затяжной» пневмонии включаются и другие системные васкулиты: синдром Чардж-Стросса (некротизирующий гранулематозный васкулит, для которого обязательно «присутствие» аллергического ринита, бронхиальной астмы, гиперэозинофилии периферической крови); микроскопический полиангиит (при котором в отличие от узелкового периартериита нередко описывается многофокусная альвеолярная инфильтрация и, напротив, практически не встречается полиневрит); синдром Гудпасчера (своеобразная комбинация легочных геморрагий и гломерулонефрита с образованием антител к базальной мембране клубочков почек и альвеол) и др.

Диагноз васкулита с установлением того или иного клинико-морфологического варианта основывается на тщательном гистологическом исследовании биоптатов пораженных органов. Очевидно, что обнаруживаемые патоморфологические изменения не являются строго специфичными, но с учетом характера клинического течения заболевания в большинстве случаев удается установить конкретный нозологический диагноз.

В числе прочих методов диагностики васкулитов стоит упомянуть обнаружение антител к цитоплазме нейтрофилов – ANCA¹. У большинства больных с гранулематозом Вегенера присутствуют c-ANCA, при синдроме Чардж-Стросса (в 70% случаев) и при узелковом полиартериите обнаруживают p-ANCA, у пациентов с микроскопическим полиангиитом возможно выделение либо c-ANCA либо p-ANCA [75]. В ряде случаев диагностируют ANCA-негативные васкулиты, что может потребовать гистологического исследования биоптатов пораженных органов (табл. 10).

В числе возможных легочных и плевральных поражений *при системной красной волчанке* (СКВ) фигурируют плеврит с выпотом или без такового, интерстициальный пневмонит, диафрагмальная миопатия (миозит), базальные дисковидные (субсегментарные) ателектазы, острый волчаночный пневмонит (на почве легочного васкулита) и др. Объективно в круг дифференциально-

¹ Антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (ANCA) – класс антител, направленных против антигенов цитоплазмы полиморфонуклеарных нейтрофилов, главным образом против протеиназы-3 и миелопероксидазы. Различают два типа ANCA: цитоплазматические c-ANCA (антитела к протеиназ3) и перинуклеарные антитела p-ANCA (антитела к миелопероксидазе). Кроме диагностического значения ANCA являются маркерами активности процесса, позволяющими оценивать эффективности проводимой терапии.

диагностического поиска при синдроме «затяжной пневмонии» может быть включен волчаночный пневмонит, наблюдаемый в 1-4% случаев и манифестирующий кашлем, одышкой, болями в груди, лихорадкой. Преимущественная распространенность заболевания среди женщин (10:1), молодой возраст пациентов, прогрессирующий характер течения и полиорганность поражения (кожный, костно-мышечный, суставной, почечный, неврологический, гематологический и др. синдромы), обнаружение антинуклеарных антител и антител к ДНК, LE-клеток позволяют правильно оценить конкретную клиническую ситуацию [60, 76].

Среди наиболее частых причин *аллергического (гиперчувствительного) васкулита* выделяют применение пенициллина (реже других β-лактамов антибиотиков), сульфаниламидов, тиюрацила, аллопуринола и пр. Наиболее типичный признак — геморрагическая сыпь, однако в ряде случаев наблюдаются легочные инфильтраты, появление которых на фоне антибиотикотерапии симулирует прогрессирование процесса и ведет к неправильной тактике ведения больного. Диагноз подтверждают данными биопсии участков кожи, где выявляют признаки васкулита мелких сосудов. Важнейшим фактором риска развития гиперчувствительного васкулита является аллергическая реакция на лекарственные средства в анамнезе.

Идиопатическая организующаяся пневмония (облитерирующий бронхоилит с организующейся пневмонией) в типичных случаях развивается в возрасте 60-70 лет и характеризуется наблюдаемыми в течение нескольких недель кашлем, лихорадкой, одышкой, слабостью, многофокусной альвеолярной инфильтрацией. Патогенез заболевания не ясен. Нередко его развитие наблюдается на фоне переносимой «вирусной пневмонии», ревматоидного артрита, приема лекарственных препаратов (амиодарон, пенициллины, цитостатики, сульфаниламиды) и др. Диагностика организующейся пневмонии чрезвычайно важна, поскольку большинство больных хорошо «отвечают» на терапию системными глюкокортикоидами. Гистологически заболевание проявляется наличием гранулематозных «пробок» в просвете дистальных бронхов, распространяющихся внутрь альвеолярных ходов и альвеол (тельца Masson). Для постановки диагноза часто приходится прибегать к открытой или торакоскопической биопсии легкого, поскольку материал, получаемый при трансбронхиальной биопсии, часто не содержит всех элементов поражения, учет которых предполагает постановку диагноза [77].

Идиопатический легочной фиброз характеризуется постепенным (более 6 месяцев) началом. Рентгенологическая картина характеризуется наличием двусторонних диффузных ретикулярных затемнений, преимущественно в

нижних отделах легких. При КТ характерным признаком является обнаружение изменений по типу «матового стекла», кистозные просветления, «сотое» легкое. Летальность составляет порядка 50% в течение 5 лет.

В основе *аллергического бронхолегочного аспергиллеза* (АБЛА) лежит сенсибилизация организма к грибам рода *Aspergillus* с развитием патоиммунной альтерации различных структур бронхолегочной системы, что обуславливает своеобразие и полиморфизм клинического течения заболевания. Рентгенография органов дыхания — метод, с которого в большинстве случаев начинается сложный путь диагностики АБЛА. Наиболее распространены гомогенные затенения, занимающие часть или всю долю легкого, округлые уплотнения, располагающиеся перибронхиально. Среди диагностических критериев АБЛА выделяют «большие» и «малые» признаки. К «большим» признакам относят бронхоспастический синдром (синдром бронхиальной астмы), транзиторные легочные инфильтраты, центральные (проксимальные) бронхоэктазы, эозинофилию периферической крови, значительное повышение уровня общего сывороточного IgE, обнаружение преципитирующих антител к *A.fumigatus*, кожную гиперчувствительность немедленного типа к антигенам *Aspergillus*. В числе «малых» признаков фигурируют обнаружение мицелия *Aspergillus* в мокроте, отхождение пробок и слепков бронхов золотисто-коричневого цвета, поздняя кожная реакция с антигенами грибов (феномен Артюса) [78].

Хроническая эозинофильная пневмония (синдром Carrington) — идиопатическое заболевание, развивающееся преимущественно в среднем возрасте, в 2 раза чаще у женщин. Примерно в половине случаев у пациентов имеются признаки атопии, в т.ч. и бронхиальная астма. Симптомы заболевания — лихорадка, кашель, одышка, свистящее дыхание, ночные поты, снижение массы тела — могут наблюдаться в течение недель и месяцев, прежде чем будет заподозрен правильный диагноз. Эозинофилия периферической крови встречается у абсолютного большинства больных. Рентгенологическая картина представлена, как правило, билатеральной, пятнистой несегментарной альвеолярной инфильтрацией, располагающейся преимущественно в периферических и базальных отделах легких. Реже могут встречаться двусторонние или односторонние лобарные инфильтраты. КТ с большей чувствительностью обнаруживает те же признаки, а также возможную внутригрудную лимфаденопатию. Характерным для хронической эозинофильной пневмонии является быстрый «ответ» при назначении системных глюкокортикоидов: регресс клинических симптомов наступает уже через 1-2 дня, рентгенологических — через 7-10 дней [79].

В типичных случаях диагностика *саркоидоза* (внутригрудная лимфоаденопатия с минимальными клиническими появлениями или отсутствием таковых) не представляет серьезных затруднений. Однако легочные проявления саркоидоза могут симулировать широкий спектр заболеваний, включая и синдром «затяжной» пневмонии. При этом особые проблемы возникают в случаях массивных тенеобразований, нередко перекрывающих корни легких, маскирующих возможное увеличение внутригрудных лимфатических узлов, что заставляет проводить дифференциальный диагноз в т.ч. и с пневмонией, особенно у лихорадящих больных.

Основным методом диагностики саркоидоза является фибробронхоскопия с трансбронхиальной биопсией, позволяющая получить необходимый материал для последующего гистологического исследования. В тех случаях, когда результаты этого исследования оказываются недостаточно информативными (~20% случаев), приходится прибегать к помощи медиостиноскопии или торакоскопической/открытой биопсии легкого [80].

Легочный альвеолярный протеиноз встречается крайне редко, преимущественно у мужчин, и характеризуется диффузным накоплением в просвете альвеол гранулярного RAS-положительного протеин-липидного материала с большим содержанием эозинофилов [64]. Клинически легочной альвеолярный протеиноз (ЛАП) проявляется одышкой, малопродуктивным кашлем, снижением массы тела, лихорадкой и выраженной гипоксемией. При рентгенографии органов грудной клетки выявляют диффузную нодулярную инфильтрацию легочной ткани. Некоторое значение в диагностике заболевания имеет обнаружение в жидкости БАЛ «нагруженных» липидами макрофагов, окончательный диагноз основывается на результатах биопсии легкого.

Оккультная аспирация кусочков пищи или других инородных тел с попаданием их в крупные бронхи — еще одна из причин медленно разрешающейся пневмонии. Чаще подобный механизм следует подозревать у пациентов с нарушенным кашлевым рефлексом или у лиц, подвергшихся интоксикации. Необходимо заметить, что далеко не все инородные тела являются рентгенопозитивными, в этой связи при малейшем подозрении на аспирацию следует незамедлительно выполнить фибробронхоскопию.

В редких случаях среди причин медленно разрешающейся пневмонии могут быть и *токсические реакции на прием медикаментов*. Лекарственные пневмопатии, связанные с приемом цитостатиков (блеомицин, метотрексат), обычно манифестируют диффузными интерстициальными изменениями и не создают особых проблем в дифференциальной диагностике у больных с синдромом «затяжной пневмонии». Напротив, при приеме амиодарона наряду

с интерстициальными (ретикулонодулярными) изменениями могут обнаруживаться и локализованные легочные инфильтраты. Отчетливый регресс инфильтративных изменений в легких на фоне отмены препарата и назначения системных глюкокортикоидов убеждает в правильности высказанного предположения.

Тактика ведения пациентов с синдромом «затяжной» пневмонии

В первую очередь, следует учесть возможные факторы риска медленно-го рентгенологического выздоровления:

- возраст старше 55 лет;
- алкоголизм, курение;
- наличие сопутствующих заболеваний внутренних органов (ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественные новообразования, сахарный диабет и др.);
- тяжелое течение ВП;
- мультилобарная инфильтрация;
- наличие осложнений ВП (плевральный выпот, эмпиема плевры, абсцесс легкого);
- вторичная бактериемия;
- высоковирулентные возбудители (*L.pneumophila*, *S.aureus*, грамотрицательные энтеробактерии);
- лекарственноустойчивые штаммы возбудителей.

В тех случаях, когда у пациента присутствуют факторы риска медленно-го разрешения пневмонии, но при этом наблюдается отчетливое клиническое улучшение, целесообразна выжидательная тактика с проведением контрольного рентгенологического исследования органов грудной клетки спустя 4 недели.

Напротив, при отсутствии известных факторов затяжного течения заболевания показано дополнительное обследование — в ряду первоочередных диагностических мероприятий следует провести КТ органов грудной клетки и фибробронхоскопию с комплексом бактериологических и цитологических исследований (рис. 10).



Рисунок 10. Схема обследования пациента с медленно разрешающейся/ неразрешающейся внебольничной пневмонией [81]

Приложение 1

Клинические показания для развернутого диагностического обследования больных внебольничной пневмонией [8]

Показания	Посев крови	Посев мокроты	Определение антигена <i>S. pneumoniae</i> в моче	Определение антигена <i>L. pneumophila</i> в моче	Другие
Направление в ОРИТ	×	×	×	×	Исследование эндо-трахеального аспирата, жидкости бронхо-альвеолярного лаважа
Неэффективность стартовой антибиотикотерапии		×	×	×	Посев на грибы, микробактерии туберкулеза
Деструкция легочной ткани	×			×	
Лейкопения	×			×	
Алкоголизм	×		×	×	
Хронические тяжелые заболевания печени	×			×	
Тяжелые обструктивные / структурные заболевания легких		×			
Аспления (анатомическая или функциональная)	×			×	
Недавние поездки (в течение предшествующих 2 недель)			×	×	×
Положительный результат теста на антиген <i>L. pneumophila</i> в моче		×	не применим		
Положительный результат теста на антиген <i>S. pneumoniae</i> в моче	×	×		не применим	
Плевральный выпот	×	×	×	×	Торакцентез и посев плевральной жидкости

Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов

Группа	Вероятные возбудители	Антибактериальная терапия
<i>Нетяжелая ВП¹</i> у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших в последние 3 мес. антибактериальные препараты	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	<u>Амоксициллины:</u> Амоксициллин 0,5 – 1 г 3 р/сутки <u>Макролиды:</u> Азитромицин 0,5 г 1 р/сутки; Кларитромицин 0,5 г 2 р/сутки
<i>Нетяжелая ВП¹</i> у пациентов с сопутствующими заболеваниями ² или принимавших в последние 3 мес. антибактериальные препараты	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	<u>Защитные ампициллины ± макролид³:</u> Амоксициллин/клавуланат 0,625 г 3 р/сутки или 1 г 2 р/сутки ± макролид Амоксициллин/сульбактам 1 г 3 р/сутки ± макролид <u>«Респираторные» фторхинолоны:</u> Левифлоксацин 0,5 г 1 р/сутки Моксифлоксацин 0,4 г 1 р/сутки Гемифлоксацин 0,32 г 1 р/сутки

¹ Рекомендован прием антибиотиков внутрь

² Сопутствующие заболевания, влияющие на этиологию и прогноз при ВП: ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, истощение

³ Рекомендованы макролиды с улучшенными фармакокинетическими характеристиками: азитромицин, кларитромицин

Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов

Группа	Вероятные возбудители	Рекомендованные режимы терапии
<i>ВП, требующая госпитализации¹</i> в отделение общего профиля (терапевтическое, пульмонологическое)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	<u>β-лактамы в/в + макролид внутрь:</u> Бензилпенициллин 2 млн. ЕД 4-6 р/сутки в/м ± макролид ² внутрь Ампициллин 1-2 г 4 р/сутки в/м ± макролид внутрь Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3 р/сутки в/в ± макролид внутрь Цефотаксим 1-2 г 2-3 р/сутки в/в, в/м ± макролид внутрь Цефтриаксон 1-2 г 1 р/сутки в/в, в/м ± макролид внутрь <u>«Респираторные фторхинолоны» в/в:</u> Левифлоксацин 0,5 г 1 р/сутки Моксифлоксацин 0,4 г 1 р/сутки
<i>ВП тяжелого течения</i> (лечение в ОРИТ)	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	<u>β-лактамы в/в + макролид в/в:</u> Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3-4 р/сутки в/в + макролид в/в Цефотаксим 2 г 3 р/сутки в/в + макролид в/в Цефтриаксон 2 г 1 р/сутки в/в + макролид в/в Цефепим 2 г 2 р/сутки в/в + макролид в/в Эртапенем 1 г 1 р/сут в/в + макролид в/в <u>«Респираторные фторхинолоны» в/в + цефалоспорины III поколения в/в³:</u> Левифлоксацин 0,5 г 1 р/сутки в/в + цефалоспорин III поколения Моксифлоксацин 0,4 г 1 р/сутки в/в + цефалоспорин III поколения в/в

¹ Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии допускается сразу назначение препаратов внутрь

² Рекомендованы макролиды с улучшенными фармакокинетическими свойствами (кларитромицин, азитромицин).

³ Цефотаксим, цефтриаксон

Приложение 4

Рекомендуемая этиотропная антибактериальная терапия [8, с изменениями]

Микроорганизм	Антибиотики выбора	Антибиотики альтернативы
<i>S. pneumoniae</i>	Бензилпенициллин	Макролиды, цефалоспорины II и III поколений, «респираторные» фторхинолоны
Пенициллинчувствительный (МПК* < 2 мкг/мл)		
Пенициллинрезистентный (МПК > 2 мкг/мл)	Препарат выбирается на основе данных чувствительности «Респираторные» фторхинолоны, цефотаксим, цефтриаксон	Высокие дозы амоксициллина (3 г в сутки), ванкомицин, линезолид
<i>H. influenzae</i>	Амоксициллин	Фторхинолоны, азитромицин, кларитромицин
β-лактамазы (-)		
β-лактамазы (+)		
<i>Mycoplasma pneumoniae / Chlamydia pneumoniae</i>	Макролиды	«Респираторные» фторхинолоны
<i>Legionella spp.</i>	«Респираторные» фторхинолоны, азитромицин	Эритромицин, ципрофлоксацин
<i>Enterobacteriaceae</i>	Цефалоспорины III поколения, карбапенемы	Амоксициллин / клавуланат, пиперациллин / тазобактам, ампициллин / сульбактам, «респираторные» фторхинолоны
<i>Staphylococcus aureus</i>	Оксациллин	Цефазолин, клиндамицин
метициллинчувствительный		
метициллинрезистентный	Ванкомицин или линезолид	Триметоприм / сульфаметоксозол
Анаэробы (аспирация)	Амоксициллин / клавуланат, клиндамицин	Карбапенем
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Тикарциллин, пиперациллин, цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем + ципрофлоксацин, левофлоксацин (750 мг) или аминогликозид	Левифлоксацин, ципрофлоксацин + аминогликозид
Вирусы гриппа	Осельтамивир, занамивир	

Примечание: * - минимальная подавляющая концентрация

Приложение 5

Рекомендации по вакцинопрофилактике больных внебольничной пневмонией [8, 26]

Путь введения	Пневмококковая полисахаридная вакцина		Инактивированная гриппозная вакцина		Живая ослабленная гриппозная вакцина	
	Внутримышечная инъекция	Бактериальные компоненты (полисахаридная капсула)	Внутримышечная инъекция	Убитый вирус	Внутриназальный спрей	Живой вирус
Рекомендуемые группы	Все лица в возрасте ≥ 65 лет	Лица группы высокого риска в возрасте 2-64 лет	Все лица в возрасте ≥ 50 лет	Лица группы высокого риска в возрасте до 49 лет	Здоровые лица в возрасте от 5 до 49 лет* в т.ч. работники здравоохранения и имеющие бытовой контакт с лицами, относящимися к группе высокого риска	Здоровые лица в возрасте от 5 до 49 лет* в т.ч. работники здравоохранения и имеющие бытовой контакт с лицами, относящимися к группе высокого риска
	Лица группы высокого риска в возрасте 2-64 лет	Курильщики	Лица, имеющие бытовой контакт с группами высокого риска. Работники здравоохранения. Дети в возрасте 6-23 месяцев	Лица, имеющие бытовой контакт с группами высокого риска. Работники здравоохранения. Дети в возрасте 6-23 месяцев	Лица, имеющие бытовой контакт с группами высокого риска. Работники здравоохранения. Дети в возрасте 6-23 месяцев	Лица, имеющие бытовой контакт с группами высокого риска. Работники здравоохранения. Дети в возрасте 6-23 месяцев
Особые показания для вакцинации лиц группы высокого риска	Хронические сердечно-сосудистые, бронхолегочные, почечные и печеночные заболевания / патологические состояния	Сахарный диабет	Хронические сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания (в т.ч. бронхиальная астма)	Хронические сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания (в т.ч. бронхиальная астма)	Хронические сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания (в т.ч. бронхиальная астма)	Хронические сердечно-сосудистые и бронхолегочные заболевания (в т.ч. бронхиальная астма)
	Сахарный диабет	Ликворрея	Сахарный диабет	Хронические метаболические нарушения (в т.ч. сахарный диабет)	Хронические метаболические нарушения (в т.ч. сахарный диабет)	Хронические метаболические нарушения (в т.ч. сахарный диабет)
	Ликворрея	Алкоголизм	Нарушения функции почек	Нарушения функции почек	Нарушения функции почек	Нарушения функции почек
	Алкоголизм	Аспления	Гемитлобинопагии	Иммунодефицитные состояния / иммуносупрессивная терапия	Иммунодефицитные состояния / иммуносупрессивная терапия	Иммунодефицитные состояния / иммуносупрессивная терапия
	Аспления	Иммунодефицитные состояния / иммуносупрессивная терапия	Нарушение вентиляционной функции или повышенный риск аспирации	Нарушение вентиляционной функции или повышенный риск аспирации	Нарушение вентиляционной функции или повышенный риск аспирации	Нарушение вентиляционной функции или повышенный риск аспирации
	Иммунодефицитные состояния / иммуносупрессивная терапия	Проживание в интернатах/домах длительного ухода	Беременность	Беременность	Беременность	Беременность
План ревакцинаций	Проживание в интернатах/домах длительного ухода	Проживание в интернатах/домах длительного ухода	Проживание в интернатах	Проживание в интернатах	Проживание в интернатах	Проживание в интернатах
	1-кратная ревакцинация через 5 лет у взрослых в возрасте ≥ 65 лет, если первая доза вводилась до 65 лет; у лиц с аспенией; у лиц с нарушениями иммунитета	1-кратная ревакцинация через 5 лет у взрослых в возрасте ≥ 65 лет, если первая доза вводилась до 65 лет; у лиц с аспенией; у лиц с нарушениями иммунитета	Терапия аспирином у лиц в возрасте ≤ 18 лет	Терапия аспирином у лиц в возрасте ≤ 18 лет	Терапия аспирином у лиц в возрасте ≤ 18 лет	Терапия аспирином у лиц в возрасте ≤ 18 лет
Ежегодная ревакцинация	Ежегодная ревакцинация	Ежегодная ревакцинация	Ежегодная ревакцинация	Ежегодная ревакцинация	Ежегодная ревакцинация	

* — избегать применения у больных бронхиальной астмой, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, заболеваниями почек, гемоглобинопатиями, иммунодефицитными состояниями, у детей принимающих салицилаты, лиц с синдромом Пайена-Барре, беременных

Литература

1. Menendez R., Torres A., Zalacain R., et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax* 2004; 59: 960-5.
2. Barron et al., 2004. Personal communication.
3. Arancibia F., Ewig S., Martinez J.A., et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 154-60.
4. Menendez R., Torres A., Rodriguez de Castro F., et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1783-90.
5. Ewig S., de Roux A., Bauer T., et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax* 2004; 59: 421-7.
6. Roson B., Carratala J., Fernandez-Sabe N., Tubau F., Manresa F., Gudiol F. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164: 502-8.
7. Niederman M.S., McCombs J.S., Unger A.N. et al. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998; 20: 820-837.
8. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Доступно на: <http://www.thoracic.org/sections/publications/statements/pages/mtpi/idsaats-cap.html>
9. Halm E.A., Fine M.J., Marrie T.J., et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998; 279: 1452-7.
10. Daifuku R., Movahhed H., Fotheringham N., Bear M.B., Nelson S. Time to resolution of morbidity: an endpoint for assessing the clinical cure of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1996; 90: 587-92.
11. Metlay J., Atlsas S., Borowsky L., Singer D. Time course of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *Respiratory Medicine* 1998; 92: 1137-1142.
12. Kothe H., Bauer T., Marre R. Outcome of community-acquired pneumonia: influence of age, residence status and antimicrobial treatment. *Eur Respir J* 2008; 32: 139-146.
13. Mittl R.L. Schwab R.J., Duchin J.S., et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:630-5.
14. Almirall J., Bolibar I., Vidal J., et al. Epidemiology of communityacquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J* 2000; 15: 757-63.
15. Monton C., Torres A., El-Ebiary M. et al. Cytokine expression in severe pneumonia: a bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med* 1999; 27: 1745-1753.
16. Kays M.B., Smith D.W., Wack M.E. et al. Levofloxacin treatment failure in a patient with fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 395-399.
17. Козлов С.Н. , Рачина С.А. , Домникова Н.П. и соавт. Фармакоэпидемиологический анализ лечения внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях. *Клин Микроб Антимикроб Химиотер* 2000 2(3): 74-81.
18. Рачина С.А., Зайцев А.А. Фармакоэпидемиологические исследования антибактериальных препаратов при внебольничных инфекциях дыхательных путей. Глава в книге Руководство для врачей «Внебольничные инфекции дыхательных путей: диагностика и лечение», Москва 2008, ООО «М-Вести»; 254-271.
19. Карпов О.И. «Внебольничная пневмония». В книге: Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений под ред. Герасимова В.Б., Хохлова А.Л., Карпова О.И.. М.: Медицина 2005, 212-251.
20. Drehobl M.A., De Salvo M.C., Lewis D.E., Breen J.D. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005; 128(4): 2230-7.
21. Agarwal G., Awasthi S., Kabra S.K., et al. ISCAP Study Group. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *Br Med J* 2004; 328(7443): 791.
22. Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002; 14; 360(9336): 835-41.
23. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
24. Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R., et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
25. Houck P.M., Bratzler D.W., Nisa W., Ma A., Bartlett J.G. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164:637-44.
26. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., и соавт. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. – М.: ООО «Издательский дом «М-Вести»; 2006.
27. Sanial S., Smith P.R., Saha A.S., et al. Initial microbiologic studies did not affect outcome in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am.J.Respir.Crit.Care Med* 1999; 160: 346-348.
28. El Solh A.A., Pietrantonio C., Bhat A., et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1650-4.
29. Metersky M.L., Ma A., Bratzler D.W., Houck P.M. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 342-7.
30. Plouffe J.F., Breiman R.F., Fields B.S., et al. Azithromycin in the treatment of Legionella pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1475-80.
31. Ortqvist A., Kalin M., Lejdebom L., Lundberg B. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy and protected brush culture in patients with community-acquired pneumonia. *Chest* 1990; 97: 576-82.
32. Waterer G.W., Somes G.W., Wunderink R.G. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1837-42.
33. Martinez J.A., Horcajada J.P., Almela M., et al. Addition of a macrolide to a b-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 389-95.

34. Lissner R., Struff W.G., Autenrieth I.B., et al. Efficacy and potential clinical applications of Pentaglobin and IgM enriched immunoglobulin concentrate suitable for intravenous infusion. *Eur J Surg* 1999; 584: 17-25.
35. Nelson S., Farkas S., Fotheringham N., et al. Filgrastim in the treatment of hospitalized patients of community-acquired pneumonia (CAP) [abstract] *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153.
36. Ely E.W., Laterre P.F., Angus D.C., et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31: 12-9.
37. Feikin D.R., Schuchat A., Kolczak M., et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health* 2000; 90: 223-9.
38. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. с соавт. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *КМАХ* 2009; №1; 66-78.
39. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377-82.
40. Charles P.G.P. Development of a severity assessment tool for predicting need for ICU admission in patients with community-acquired pneumonia (CAP). 46th ICAAC, San Francisco, 2006.
41. Charles P.G.P., Fine M.J., Ramirez J.A., et al. Validation of SMART-COP: a pneumoniae severity assessment tool for predicting with patients will need intensive respiratory or inotropic support (IRIS). 47th ICAAC, Chicago, 2007 Abstr.: L1156a.
42. Козлов Р.С., Сивая О.В., Шпынев К.В. и др. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae* в России в 1999-2005 гг.: результаты многоцентровых проспективных исследований Пегас I и Пегас II. *Клин Микробиол. Антимикроб. Химиотер* 2006; 8 (1): 33-47.
43. Smith M.D., Derrington P., Evans R., et al. Rapid diagnosis of bacteremic pneumococcal infections in adults by using the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test: a prospective, controlled clinical evaluation. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2810-2813.
44. Nicholson K. G. *Managing influenza in primary care*. Blackwell Science, 1999; 106 p.
45. Паттерсон Р., Греммер Л., Гринберген П. *Аллергические болезни: диагностика и лечение*. М.: Гэотар Медицина, 2000; С.768.
46. Николаевский Е.Н., Хубулава Г.Г., Удальцов Б.Б. *Современные аспекты инфекционного эндокардита: Учебно-методическое пособие*. Доступно на: <http://www.cardiosite.ru/articles/article.asp?id=3969>
47. Primack, SK, Hartman, TE, Ikezoe, J, et al. Acute interstitial pneumonia: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology* 1993; 188:817.
48. Allen, JN, Pacht, ER, Gadek, JE, Davis, WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med* 1989; 321:569.
49. Авдеев С.Н. Остро протекающие диффузные паренхиматозные заболевания легких. *Consilium medicum* 2008; №3 (10): 5-11.
50. Mittl R.L. Jr., Schwab R.J., Duchin J.S., et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:630-5.
51. Kurtland S.H., Winterbauer R.H. Slowly resolving, chronic and recurrent pneumonia. *Clin Chest Med* 1991; 12: 303-18.
52. Fein A.M. Pneumonia in the elderly: Overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1999; 28:726.
53. Jay, SJ, Johnson, WG, Pierce, AK. The radiographic resolution of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *N Engl J Med* 1975; 293:798.
54. Macfarlane J.T., Miller A.C., Roderick Smith W.H., et al. Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax* 1984; 39:28.
55. Rodrigues J., Niederman M.S., Fein A.M. Nonresolving pneumonia in steroid treatment of patients with obstructive lung disease. *Am J Med* 1992; 93:29.
56. Cunha B.A. Pneumonia in the elderly. *Drugs Today* 2000;36:785-91.
57. Van Metre T.E. Pneumococcal pneumonia treated with antibiotics. The prognostic significance of certain clinical findings. *N Engl J Med* 1954; 251: 1048-52.
58. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *Engl J Med* 2000; 342: 681-689.
59. Marston B.J., Lipman H.B., Breiman R.F. Surveillance for Legionnaires disease: risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2417-2422.
60. Синопальников А.И. Медленно разрешающаяся / неразрешающаяся внебольничная пневмония. Глава в книге «Пневмония» М.: Экономика и информатика. 2002; 364-387.
61. Каражас Н.В., Дехнич А.В. Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 1999; 1: 12-22.
62. Sepkowitz K.A., Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1098-107.
63. Israel H.L., Weiss, Eisenberg G.M. et al. Delayed resolution of pneumonia. *Med Clin North Am* 1956; 40: 1291-303.
64. Ost D., Fein A. Feinsilver S.H. Nonresolving pneumonia. Доступно на: <http://www.uptodate.com>
65. Kuru T., Lynch J.P. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20:623.
66. Coletta, FS, Fein, AM. Radiological manifestations of legionella/legionella-like organisms. *Semin Respir Infect* 1998; 13:109.
67. Cameron D.C., Borthwick R.N., Philip T. The radiographic patterns of acute *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Radiol* 1977; 28: 173-80.
68. Marrie T.J. *Mycoplasma pneumoniae* required hospitalization with emphasis on infection in the elderly. *Arch Intern Med* 1993; 153:488.
69. Bulmer S.R., Lamb D., McCormack R.J., Walbaum P.R. Aetiology of unresolved pneumonia. *Thorax* 1978;33: 307-314.
70. Wunderlink R.G., Mutlu J.M. Pneumonia. In: *Encyclopedia of respiratory medicine*. 2006, vol. 3. p. 402-7. The Boulevard, Landford Lane, Kidlington, Oxford, UK.

71. Р.Хэгглин «Дифференциальная диагностика внутренних болезней». М., Медицина, 1965.
72. Мишин В.Ю. Дифференциальная диагностика туберкулеза легких и пневмонии. Глава в книге «Пневмония» М.: Экономика и информатика 2002; 280-311.
73. Hartmann I.C., Hagen P.J., Melissant C.F. et al. Diagnosing Acute Pulmonary Embolism Effect of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Performance of D-dimer Testing, Ventilation / Perfusion Scintigraphy, Spiral Computed Tomographic Angiography, and Conventional Angiography. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2000 Vol 162: 2232–2237.
74. Чучалин А.Г. Первичные системные и легочные васкулиты. *Русский мед. журнал* 2001; № 21(9): Доступно на: www.rmj.ru
75. Semple D., Keogh J., Forni L., Venn R. Clinical review: Vasculitis on the intensive care unit part 1: diagnosis. *Critical Care* 2005; 9:92-7.
76. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство для врачей под ред. Чучалина А.Г. М.: Литерра, 2004; С.874.
77. Cordier J.F. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J.* 2006; 28: 422-46.
78. Гембицкий Е.В., Синопальников А.И., Алексеев В.Г. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. *Тер архив* 1987; 3: 78-83.
79. Ebara H., Ikezoe J., Johkok T., et al. Chronic eosinophilic pneumonia: evolution of chest radiograms and CT features. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18:737.
80. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J.* 1999; 4(14): 735-737.
81. Cassiere H.A., Niederman M.S. Community-acquired pneumonia. In: Parsons P.E., Heffner J.E., editors. *Pulmonary respiratory therapy secrets*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley&Belfus, Inc.: 2002. p.144-51.
82. Roson B., Carratala J., Fernandez-Sabe N., et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004; 164,502-508.
83. Menendez R., Torres A. Risk factors for early and late treatment failure in community-acquired pneumonia [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167, A560.
84. El-Solh A., Aquilina A., Dhillon, R., et al. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166,1038-1043.
85. Schaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H., et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10–1082 gene promoter polymorphism. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168, 476-480.
86. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T., et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax* 2003; 58,154-156.
87. Waterer, G.W., Quasney M.W., Cantor R.M., et al. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163,1599-1604.
88. Schluter B., Raufhake C., Erren M., et al. Effect of the interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis. *Crit Care Med* 2002; 30,32-37.
89. Quasney M.W., Waterer G.W., Dahmer M.K., et al. Association between surfactant protein B + 1580 polymorphism and the risk of respiratory failure in adults with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32,1115-1119.
90. Menendez R., Torres A. Treatment Failure in Community-Acquired Pneumonia. *Chest* 2007; 4 (vol. 132): 1348-1355.
91. Feinsilver S.H., Fein A.M., Niederman M.S., et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest* 1990; 98,1322-1326.
92. Menéndez R., Cavalcanti M., Reyes S. Markers of treatment failure in hospitalized community acquired pneumonia. *Thorax* 2008; 63: 447-452.
93. Hoogewerf M., Oosterheert J., Hak E., Hoepelman I., Bonten M. Prognostic factors for early clinical failure in patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 1097-1104.
94. Smith R., Lipworth B., Cree I., Spiers E., Winter J. C-reactive protein: a clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995; 108: 1288-1291.
95. Coelho L., Povoia P., Almeida E. Usefulness of C-reactive protein in monitoring the severe community-acquired pneumonia clinical course. *Crit Care* 2007; 11: R92.
96. Chalmers J., Singanayagam A., Hill A. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008; 121: 219-225.
97. Bruns A., Oosterheert J., Hak E., Hoepelman A. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2008; 32: 726-732.
98. Boussekey N., Leroy O., Alfandari S., et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32,469-472.
99. Garcia-Vidal C., Carratala J. Early and Late Treatment Failure in Community-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30(2): 154-160.
100. Calbo E., Alsina M., Rodriguez-Carballeira M., Lite J., Garau J. Systemic expression of cytokine production in patients with severe pneumococcal pneumonia: effects of treatment with a beta-lactam versus a fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2395-2402.



Синопальников Александр Игоревич

Зайцев Андрей Алексеевич

«ТРУДНАЯ» ПНЕВМОНИЯ

RULEV09.12.03

© А. Синопальников, А. Зайцев 2010



Хронический
бронхит



Острый
синусит

Острый
цистит
Простатит



Пневмония



Раневая
инфекция



Перитонит



 **ТАВАНИК®**
(левофлоксацин)

единственный универсальный антибиотик
из группы фторхинолонов