

ЗАХАРЕНКОВ ИВАН АЛЕКСЕЕВИЧ

**ЭТИОЛОГИЯ И ПРАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В МНОГОПРОФИЛЬНЫХ СТАЦИОНАРАХ
РОССИИ**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва

2020

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Рачина Светлана Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Ушкалова Елена Андреевна

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ

Фесенко Оксана Вадимовна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «29» октября 2020 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.004 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Автореферат разослан «11» сентября 2020 г

Ученый секретарь диссертационного совета ПДС 0300.004

кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Внебольничная пневмония (ВП) - одна из ведущих медицинских и социально-экономических проблем в мире [Welte T., 2012; Etyang A.O., 2013; Takahashi K., 2013]. В России в 2018 г. заболеваемость ВП составила 492,2 на 100 тыс. населения [www.gospotrebnadzor.ru]. В США данный показатель достигает 649 на 100 тыс. взрослых; ежегодно по поводу ВП госпитализируется более 1,5 млн. человек [Ramirez J.A., 2017].

Особое место среди пневмоний занимает тяжелая ВП (ТВП). Несмотря на небольшую долю в общей структуре ($\approx 10\%$ госпитализированных больных), ТВП ассоциируется с высокой летальностью, частыми неудачами стартовой антимикробной терапии (АМТ) и высокими затратами [Sligl W.I., 2013; Liapikou A., 2014; Рачина С.А., 2010; Ewig S., 2011].

Ключевое место среди стратегий оптимизации прогноза при ТВП отводится ранней и адекватной АМТ, в основе которой лежит знание этиологии и тенденций устойчивости основных респираторных возбудителей [Mandell L.M., 2007; Woodhead M., 2011; Чучалин А.Г., 2014]. В исследованиях продемонстрировано, что соблюдение рекомендаций по выбору антимикробных препаратов (АМП) при ТВП связано с улучшением выживаемости и сокращением продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [Frei C.R., 2010; Bodí M., 2005; Mene'ndez R., 2012; Shortt A.F., 2006, Daniel P., 2016; Berger S., 2018].

Не менее важным с точки зрения прогноза является быстрое и эффективное выявление пациентов с ТВП в общей популяции [Chalfin D.V., 2007]. Для этого необходим учет факторов неблагоприятного прогноза, а также использование валидированных шкал, которые позволяют стратифицировать больных ВП на группы риска и принимать обоснованное решение о выборе места лечения.

Степень разработанности темы

Изучению этиологии ТВП у взрослых посвящен ряд зарубежных исследований [Piralla A. et al., 2017; Quah J. et al., 2018; Choi S.H. et al., 2012]. Качественные исследования этиологии ВП при тяжелом течении заболевания в России являются единичными [Рачина С.А., 2011; Иванчик Н.В., 2008]. По имеющимся данным до 90% пациентов, умерших в российских стационарах от ВП, не имели установленного этиологического диагноза [Гос. доклад, 2004].

В российских клинических рекомендациях по ВП у взрослых есть указания на использование у госпитализированных пациентов прогностических шкал - CURB/CRB-65, PORT и др. [Чучалин А.Г, 2010, 2014]. Однако, практика их применения у российской популяции пациентов с ТВП до настоящего времени недостаточно изучена [Фесенко О.В., 2005; Руднов В.А., 2007; Зайцев А.А., 2014]. Также не исследовались критерии, которыми руководствуются российские врачи при оценке тяжести ВП.

Ключевое значение при ТВП имеет своевременное начало и адекватный выбор АМП для стартовой терапии. Следует отметить, что современные российские исследования практики лечения больных ТВП и ее соответствия клиническим рекомендациям остаются немногочисленными [Рачина С.А., 2009; Хамитов Р.Ф., 2016; Белькова Ю.А., 2017].

Цель исследования:

Изучение этиологии, практики диагностики и АМТ ТВП у взрослых в многопрофильных стационарах России.

Задачи исследования:

1. Изучить структуру возбудителей ТВП у взрослых, госпитализированных в многопрофильные стационары различных регионов Российской Федерации.
2. Проанализировать вклад респираторных вирусов в этиологию ТВП у взрослых.
3. Исследовать чувствительность ключевых бактериальных возбудителей ВП к используемым в России АМП.
4. Проанализировать режимы АМТ ТВП и их соответствие российским клиническим рекомендациям или локальным протоколам ведения больных.
5. Изучить критерии, которыми пользуются врачи при определении тяжести ВП в различных регионах России, и их отношение к прогностическим шкалам.

Научная новизна

Впервые в России в рамках многоцентрового исследования изучена структура возбудителей ТВП у взрослых с использованием различных методов этиологической диагностики, включая методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) и экспресс-тесты. Показано преобладание *S. pneumoniae* в этиологической структуре ТВП, который в большинстве случаев сохранял чувствительность к традиционно применяющимся АМП.

Впервые продемонстрирована значимая роль респираторных вирусов в этиологии ТВП как самостоятельных возбудителей и бактериальных ко-патогенов.

Впервые определены критерии, которыми пользуются российские врачи для определения тяжести ВП. Установлена низкая частота использования в рутинной практике при ТВП рекомендованных прогностических шкал.

Впервые проведен анализ АМТ ТВП в различных многопрофильных стационарах РФ. Показана высокая частота несоответствия стартовой АМТ российским клиническим рекомендациям.

Практическая значимость

Определена этиология ТВП у взрослых и чувствительность ключевого бактериального возбудителя - *S. pneumoniae* к АБП, что позволит оптимизировать рекомендации по эмпирической и этиотропной АБТ у данной категории больных.

Показан существенный вклад МАНК и экспресс-тестов на пневмококковую и легионеллезную антигенурию в установление этиологического диагноза при ТВП.

Установлено недостаточное использование в рутинной практике при ТВП рекомендованных российскими клиническими руководствами прогностических шкал (PORT, CURB/CRB-65), а также высокая частота нерациональной АБТ, что свидетельствует о необходимости внедрения образовательных программ для врачей, участвующих в лечении больных ТВП.

Положения, выносимые на защиту

1. В этиологии ТВП у взрослых, госпитализированных в многопрофильные стационары России, ключевое место занимают *S. pneumoniae*, респираторные вирусы, *S. aureus* и *K. pneumoniae*.
2. Большинство изолятов *S. pneumoniae*, выделенных при ТВП, сохраняют чувствительность к используемым для лечения данной группы больных АМП.
3. При назначении АМТ пациентам с ТВП выявлена низкая приверженность клиническим рекомендациям (выбор режима стартовой АБТ, путь введения, деэскалационная и ступенчатая АБТ).
4. Большинство врачей информированы о клинических, лабораторных и инструментальных критериях тяжести ВП и факторах риска неблагоприятного прогноза, однако отмечается низкая частота использования в рутинной практике рекомендованных прогностических шкал.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени акад. В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН», в практическую работу ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова ДЗМ» (Москва), ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница» (Смоленск), ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» (Смоленск).

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени акад. В.С. Моисеева медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» 30 апреля 2020 г. Основные материалы диссертационного исследования представлены на 26-м Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (Амстердам, 2016), XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2018), 29-м Международном конгрессе Европейского респираторного общества (Мадрид, 2019), XXI Международном конгрессе по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (Москва, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 5 работ в изданиях, рекомендованных РУДН/ВАК при Минобрнауки РФ, и 4 работы в Международных базах данных Scopus/Web of Science.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 147 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 237 источников (45 отечественных и 192 зарубежных). Работа включает в себя 33 таблицы, 16 рисунков и 2 приложения.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Диссертационная работа состояла из двух этапов. В исследование структуры возбудителей и практики ведения пациентов с ТВП проспективно включались больные в возрасте 18 лет и старше, госпитализированные в многопрофильные стационары (МС) 6 городов России: Краснодар (1), Москва (1), Мурманск (1), Новосибирск (1), Смоленск (4) и Якутск (1).

Критерии включения: наличие письменного информированного согласия (ИС) пациента на участие в исследовании; клинические симптомы и признаки, соответствующие диагнозу «пневмония»; наличие при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки (ОГК) инфильтрации, характерной для пневмонии; отсутствие предшествующей АБТ по поводу данного эпизода ВП или ее документированная неэффективность. К признакам тяжелого течения ВП, согласно действовавшим российским клиническим рекомендациям, относились (достаточно одного): тахипноэ (ЧДД \geq 30 в 1 мин.), артериальная гипотония (АДсис $<$ 90 мм рт.ст.), двусторонняя или многодолевая пневмоническая инфильтрация, быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких, септический шок, необходимость введения вазопрессоров $>$ 4 часов, острая почечная недостаточность.

Ключевые критерии исключения: госпитализация в течение 90 дней до появления данного эпизода ТВП; начало заболевания в течение $>$ 48 ч с момента госпитализации; проживание в доме престарелых или интернате в течение $>$ 14 дней; беременность; лактация; верифицированная ВИЧ-инфекция; недавняя лучевая и химиотерапия по поводу злокачественных новообразований; прием цитостатиков и системных глюкокортикостероидов; саркоидоз, туберкулез легких; подозрение на тромбоэмболию легочной артерии.

Протокол исследования одобрен Независимым Этическим Комитетом при ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» (СГМУ) Минздрава России 26.12.2013 г.

При включении в исследование регистрировались анамнестические данные, сведения о предшествующей АМТ, симптомы и признаки заболевания, результаты физического обследования, показатели жизнедеятельности, данные лабораторных и инструментальных исследований, назначенная в стационаре терапия, сведения о респираторной поддержке, исход лечения.

В как можно более ранние сроки с момента госпитализации и до назначения АМП собирались:

- Респираторный образец - мокрота, у больных на ИВЛ - трахеальный аспират (ТА), при наличии показаний - бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Образцы использовались для культурального исследования и ПЦР-диагностики. В случае невозможности получения секрета из нижних дыхательных путей (НДП) собирали комбинированный респираторный мазок, его в дальнейшем использовали только для ПЦР-исследования.
- Два образца венозной крови для культурального исследования;

- Образец мочи для проведения быстрых тестов на пневмококковую и легионеллезную антигенурию с использованием коммерческих тест-систем BinaxNOW® *S.pneumoniae* и BinaxNOW® *Legionella*;
- Аутопсийные образцы в случае фатальной ВП для культурального исследования и исследования методом ПЦР.

Культивирование и идентификация аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов проводились в соответствии со стандартными методами и процедурами в локальной микробиологической лаборатории МС. Культурально исследовались только те образцы мокроты, которые соответствовали критериям качества. Культуральное исследование БАЛ включало определение числа КОЕ/мл.

Выделенные изоляты клинически значимых бактериальных патогенов доставлялись в Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии (НИИ АХ) СГМУ для реидентификации и определения чувствительности к АМП.

Выявление ДНК *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* и генетических маркеров респираторных вирусов выполнялось методом ПЦР в реальном времени в Референс-центре по мониторингу за возбудителями инфекций верхних и нижних дыхательных путей ФБУН Центральный Научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора. С этой целью использовали соответствующие наборы реагентов для проведения ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией, выявляющие РНК и ДНК основных респираторных вирусов и бактерий (АмплиСенс, Россия).

Этиологический диагноз считался установленным при выявлении клинически значимых возбудителей культуральным методом в крови и положительных экспресс-тестах на пневмококковую и легионеллезную антигенурию, вероятным – при обнаружении в мокроте, ТА, БАЛ, аутопсийных образцах «типичных» бактериальных возбудителей при культуральном исследовании (из БАЛ в количестве $\geq 10^4$ КОЕ/мл), респираторных вирусов и «атипичных» бактериальных возбудителей - методом ПЦР.

Выбор АМТ осуществлялся лечащим врачом согласно стандартам, принятым в данном МС – информация предоставлялась координаторами исследования в центрах по завершении наблюдения за пациентами. Критериями адекватности стартовой АМТ ТВП были: назначение комбинированной АБТ, соответствие выбранной схемы стартовой АМТ российским клиническим рекомендациям или локальным протоколам (при их наличии), внутривенный путь введения АМП для стартовой терапии. Кроме того, оценивалась частота использования ступенчатой и деэскалационной АБТ.

Отдаленные исходы (смерть, повторные госпитализации и их причины) регистрировались через 3 и 6 месяцев после выписки с помощью телефонных контактов.

В ходе второго этапа исследования проведено добровольное анонимное анкетирование врачей разных специальностей, которые принимают участие в постановке диагноза и определении тактики ведения больных ТВП в 6 городах России (Якутск, Смоленск, Мурманск, Новосибирск, Воронеж, Владивосток). Опросник включал 9 вопросов, направленных на изучение критериев, которыми пользуются врачи при определении тяжести ВП, их знания и опыта использования прогностических шкал. Опрос проводился в индивидуальной форме; до начала работы проводилось тестирование разработанного опросника среди целевой аудитории врачей.

Практика оценки тяжести ВП сравнивалась с действовавшими на момент проведения опроса российскими клиническими рекомендациями.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием свободной программной среды для статистических расчётов и графики R v.3.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде минимального (Мин), максимального (Макс), среднего значения (СЗ) \pm стандартное квадратическое отклонение (СО), признаков, отличающихся от нормального распределения – в виде медианы (Мед), 25%-ного и 75%-ного квартилей. Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Качественные признаки представлены в виде долей - %, абсолютных чисел.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Многоцентровое исследование структуры возбудителей и практики ведения пациентов с ТВП

В исследование в период с 6 февраля 2014 по 30 апреля 2018 г. включено 109 пациентов с ТВП в возрасте от 19 до 87 лет (средний возраст - $50,78 \pm 18,02$ лет), из них 60,6% - мужчины (таб. 1).

Таблица 1.

Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Центр	Город	Число пациентов		Возраст, лет (СЗ \pm СО)	Пол, %	
		п	%		м	ж
1	Якутск	36	33,0	$53,89 \pm 19,72$	47,2	52,8
2	Смоленск	46	42,2	$46,15 \pm 17,36$	73,9	26,1
3	Мурманск	4	3,7	$41,5 (39,5; 45,5)^*$	75,0	25,2
4	Новосибирск	11	10,1	$55,0 (47,5; 71)^*$	45,5	54,5
5	Краснодар	2	1,8	$37 (36; 38)^*$	50,0	50,0
6	Москва	10	9,2	$58,5 (46,75; 68,25)^*$	60,0	40,0
Всего		109	100	$50,78 \pm 18,02$	60,6	39,4

Примечания: далее использовалась нумерация центров (центры 1–6) согласно данной таблице; *значения представлены в виде медианы, 25%-ного и 75%-ного квартилей

В отделение реанимации и интенсивной терапии при поступлении были госпитализированы 11,9% больных, еще 44,0% - переведены в дальнейшем из профильных отделений во время стационарного лечения. Средняя продолжительность госпитализации составила $13,9 \pm 11,2$ дней.

У подавляющего большинства больных регистрировались осложнения ТВП и сопутствующие заболевания (89,9 и 76,2%, соответственно). Среди осложнений доминировала острая дыхательная недостаточность (82,6%), септический шок

регистрировался у 11,9% больных – рис. 1. В структуре сопутствующих заболеваний преобладали хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (13,6%), хроническая алкогольная интоксикация (11,0%) и хроническая сердечная недостаточность (10,4%) – рис. 2.

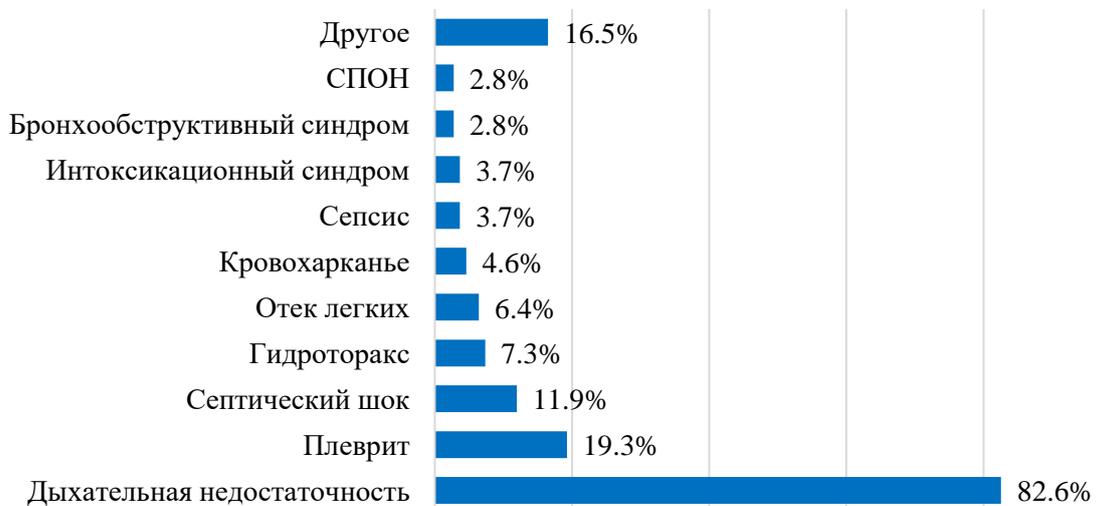


Рисунок 1. Частота наличия различных осложнений у исследуемых пациентов

Примечание: СПОН – синдром полиорганной недостаточности

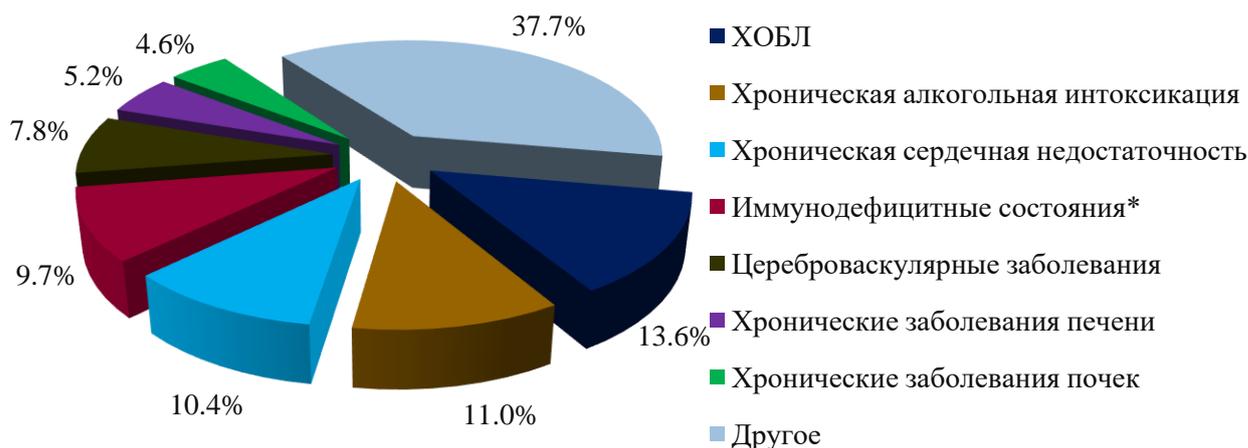


Рисунок 2. Структура сопутствующих заболеваний у исследуемых пациентов (n=154)

Примечание: * - состояния, которые не входили в перечень критериев исключения (хронические вирусные гепатиты, хроническая почечная недостаточность и др.)

У 4 (3,7%) больных в течение предшествующего года отмечался как минимум 1 эпизод ВП. Около половины больных (45%) были курящие, либо ранее курившие. АМТ на догоспитальном этапе получали 10,1% пациентов, чаще всего левофлоксацин и цефтриаксон.

По данным рентгенологического исследования мультилобарная инфильтрация отмечалась у 66,1% пациентов, двусторонний гидроторакс зарегистрирован у 13,8% больных. Доля пациентов, получающих кислородотерапию, в среднем составила 67%. ИВЛ проводили 26,6% больным, медиана длительности составила 5 дней. В 16,5% случаев пациентам были назначены вазопрессоры.

Госпитальная летальность составила 22,9%. Повторная госпитализация по поводу пневмонии в течение 3 месяцев зарегистрирована у 1 пациента (1,2%). В течение 6

месяцев дополнительных обращений в поликлинику и госпитализаций по поводу ВП не зарегистрировано.

Образцы, пригодные для культурального исследования, были получены у 108 (99,1%) больных. Респираторные образцы из НДП исследованы у 92 (84,4%) пациентов, среди них превалировала свободно отделяемая мокрота (65 образцов), далее следовали БАЛ, ГА и индуцированная мокрота (12, 10 и 6 образцов, соответственно).

Этиологически значимые возбудители ТВП (установленный и вероятный диагноз) были обнаружены у 64,2% пациентов (70/109). Из них ассоциация возбудителей отмечалась у 25 больных (35,7%).

У лиц с установленным и вероятным этиологическим диагнозом наиболее часто идентифицируемыми возбудителями ТВП были *S. pneumoniae* (44,3%), риновирусы (15,7%), *S. aureus* (14,3%) и *K. pneumoniae* (11,4%) – рисунок 3.

В структуре возбудителей при моноинфекции самыми частыми являлись *S. pneumoniae* – 19/45 (42,2%) и вирус гриппа А – 5/45 (11,1%) – рисунок 4. Среди комбинаций превалировала ассоциация бактериальных возбудителей – 14/25 (56,0%), из них чаще встречались комбинации *S. pneumoniae* с *S. aureus* и/или энтеробактериями. У 10 из 25 больных (40,0%) выявлено сочетание бактериальных возбудителей и вирусов (табл. 2).

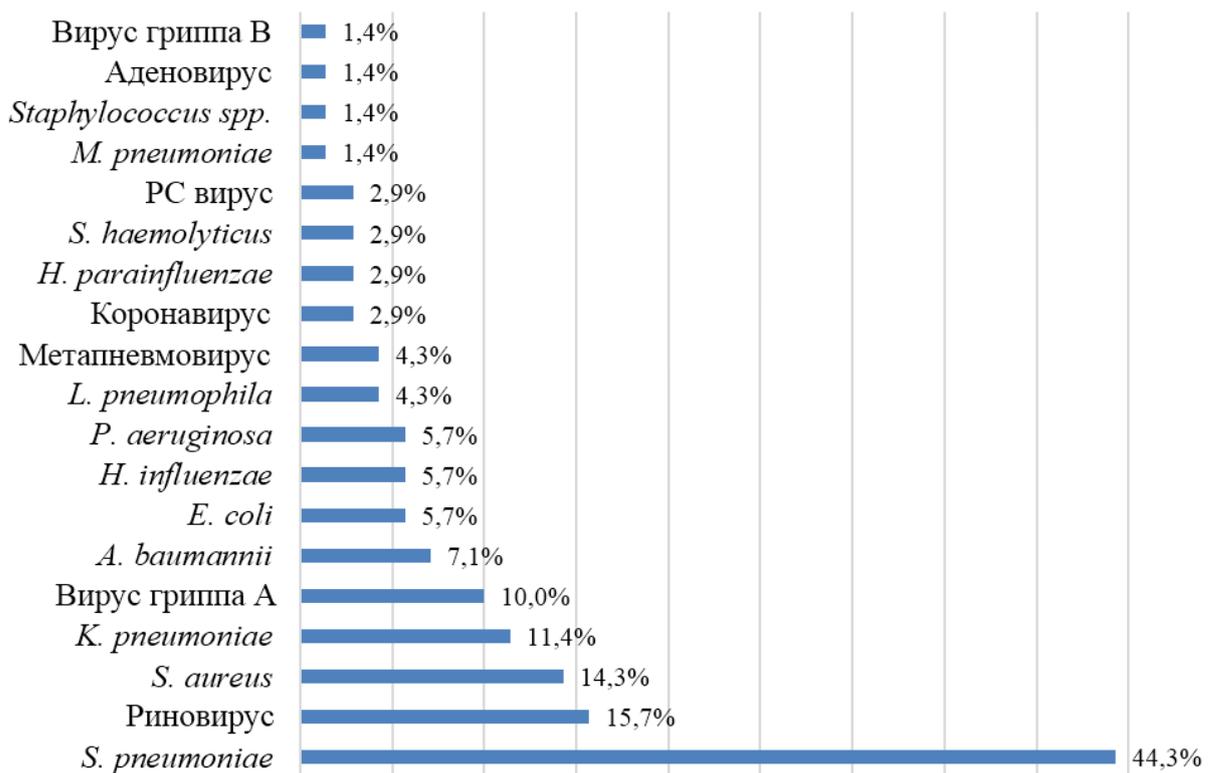


Рисунок 3. Частота идентификации различных возбудителей при ТВП (n=70)

Примечание: РС – респираторно-синцитиальный

Бактериemia отмечалась у 14 больных (14,6%). В структуре выделенных возбудителей преобладал *S. pneumoniae* - 37,5% (табл. 3).

Исследование респираторных образцов методом ПЦР проводилось у 101 (92,7%) пациента. Частота положительных результатов при исследовании образцов из НДП составила 26/71 (36,6%), комбинированного мазка – 6/30 (20,0%).

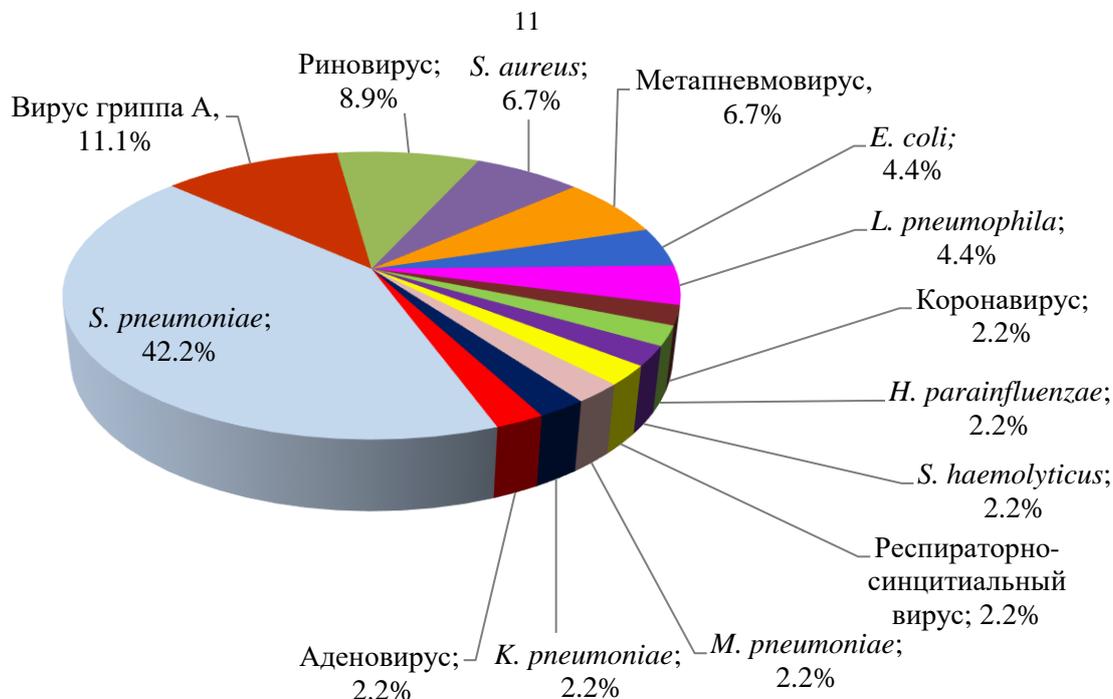


Рисунок 4. Структура возбудителей ТВИ при моноинфекции (n=45)

Таблица 2.

Структура возбудителей ТВИ при ко-инфекции (n=25)

Вид комбинации	Возбудители	n	%
Ассоциация бактериальных возбудителей (n=14)	<i>A. baumannii</i> + <i>P. aeruginosa</i>	2	8,0
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	2	8,0
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	4,0
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>	1	4,0
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>A. baumannii</i>	1	4,0
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. parainfluenzae</i>	1	4,0
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	1	4,0
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>	1	4,0
	<i>A. baumannii</i> + <i>S. haemolyticus</i>	1	4,0
	<i>A. baumannii</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	4,0
	<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1	4,0
	<i>L. pneumophila</i> + <i>Staphylococcus spp.</i>	1	4,0
Ассоциация бактериальных возбудителей и вирусов (n=10)	Риновирус + <i>K. pneumoniae</i>	1	4,0
	Риновирус + <i>H. influenzae</i>	1	4,0
	Риновирус + <i>S. aureus</i>	1	4,0
	Вирус гриппа А + <i>K. pneumoniae</i>	1	4,0
	Риновирус + <i>P. aeruginosa</i>	1	4,0
	Коронавирус + <i>S. pneumoniae</i>	1	4,0
	Риновирус + <i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	4,0
	Вирус гриппа А + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	4,0
	Риновирус + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	4,0
Риновирус + <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	1	4,0	
Ассоциация вирусов (n=1)	Вирус гриппа В + респираторно-синцитиальный вирус	1	4,0

Таблица 3.

**Структура возбудителей, выделенных при культуральном исследовании крови при
ТВП**

Возбудитель	n	%
<i>S. pneumoniae</i>	6	37,5
<i>S. aureus</i>	2	12,5
<i>K. pneumoniae</i>	2	12,5
<i>S. haemolyticus</i>	2	12,5
<i>E. coli</i>	2	12,5
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	6,3
<i>A. baumannii</i>	1	6,3
Всего	16	100,0

Аутопсийные образцы исследовались у 6 больных, возбудители идентифицированы в 4 случаях: *S. pneumoniae* (1/4), *E. coli* (1/4), *L. pneumophila* (1/4), ассоциация *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *A. baumannii* (1/4). Структура микроорганизмов, выявленная при исследовании методом ПЦР, представлена в таблице 4.

Таблица 4.

**Структура микроорганизмов, выявленных при исследовании респираторных
образцов больных ТВП методом ПЦР**

Микроорганизм	Образец из НДП (n=26)		Респираторный мазок (n=6)	
	n	%	n	%
Риновирус	11	42,3	1	16,7
Вирусы гриппа	7	26,9	2	33,3
Метапневмовирус	3	11,5	1	16,7
<i>M. pneumoniae</i>	–	–	1	16,7
Респираторно-синцитиальный вирус	1	3,8	–	–
Коронавирус	2	7,7	–	–
Аденовирус	1	3,8	–	–
Вирусы гриппа + Респираторно-синцитиальный вирус	1	3,8		
Риновирус + метапневмовирус	–	–	1	16,7

У 22,9% больных получен положительный результат экспресс-теста по выявлению антигена *S. pneumoniae* в моче, у 2,8% - антигена *L. pneumophila* 1 серогруппы.

Чувствительность клинических изолятов *S. pneumoniae* к различным АМП представлена в таблице 5.

Системная АМТ применялась у всех пациентов с ТВП. При выборе АМП предпочтение отдавали цефалоспорином III поколения (20,1%), респираторным хинолонам (17,3%) и макролидам (16,9%). В общей структуре АМП, применявшихся для лечения ТВП, преобладали: левофлоксацин (14,4%), цефтриаксон (12,5%), азитромицин (11,9%), амоксициллин/клавуланат (10,9%) – рисунок 5.

Чувствительность изолятов *S. pneumoniae* к АМП при ТВП (n=18)

АМП	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Ампициллин	94,4%	5,6%	0	0,03	0,25
Азитромицин	83,3%	0	16,7%	0,125	16
Бензилпенициллин	83,3%	16,7%	0	0,03	0,5
Цефтаролин	100,0%	0	0	0,008	0,03
Цефтриаксон	94,4%	5,6%	0	0,03	0,25
Хлорамфеникол	100,0%	0	0	1	2
Кларитромицин	88,9%	0	11,1%	0,03	4
Клиндамицин	100,0%	0	0	0,03	0,06
Эртапенем	100,0%	0	0	0,016	0,125
Эритромицин	88,9%	5,6%	5,6%	0,03	0,5
Левифлоксацин	100,0%	0	0	0,5	1
Линезолид	100,0%	0	0	1	2
Моксифлоксацин	100,0%	0	0	0,06	0,125
Тетрациклин	77,8%	0	22,2%	0,125	32
Ко-тримоксазол	83,3%	0	16,7%	0,25	8
Ванкомицин	100,0%	0	0	0,25	0,5

Примечание: Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные (критерии КР Версия-2015-02.)

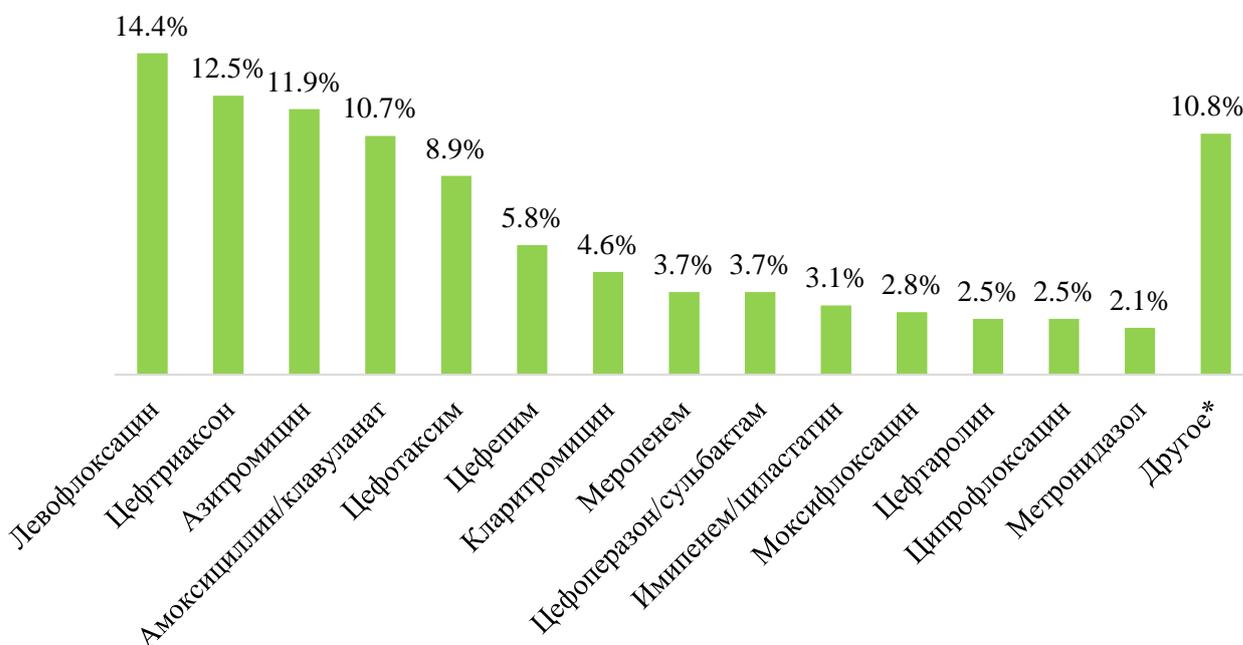


Рисунок 5. Структура назначавшихся АМП при ТВП (n=327)

Примечание: * - АМП с частотой назначения <2%.

Наиболее часто назначаемые режимы стартовой АМП представлены на рисунке 6. Частота монотерапии при этом составила 49,5%. Для лечения ТВП в качестве монотерапии чаще

всего применялись цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат и цефотаксим (16,5, 11,0 и 7,3%, соответственно). Среди комбинаций чаще других использовали амоксициллин/клавуланат + азитромицин (9,2%), цефотаксим + азитромицин (5,5%). Режим стартовой АБТ соответствовал клиническим рекомендациям в 37,6% случаях – таблица 6. Концепции ступенчатой АБТ придерживались у 11,9% больных. Дезэскалационный режим АБТ применялся в 3,6% случаев, доступных для анализа. Неэффективность АМП при стартовой АМТ была причиной его отмены в 27,5% случаев.



Рисунок 6. Наиболее часто назначаемые режимы стартовой АБТ ТВП (n=109)

Таблица 6.

Характеристика стартовой АБТ ТВП

Центр	Распределение по пути введения АМП, %				Структура стартовой АБТ, %		Соответствие клиническим рекомендациям, %
	в/в	в/м	внутри	ингаляционно	Моно-терапия	Комбинация АМП	
1	87,8	-	10,2	2,0	63,9	36,1	19,4
2	68,4	15,2	16,5	-	32,6	67,4	50,0
3	100	-	-	-	100	-	0
4	94,1	-	5,9	-	54,6	45,4	45,5
5	100	-	-	-	50,0	50,0	50,0
6	93,3	-	6,7	-	50,0	50,0	50,0
Всего	80,2	7,2	12,0	0,6	49,5	50,5	37,6

2. Добровольное анонимное анкетирование врачей о практике диагностики ТВП в различных стационарах России

Всего в опросе участвовало 165 врачей (35,1% - мужчины). Средний возраст респондентов составил $41,1 \pm 10,3$ года. Характеристика врачей, участвующих в анкетировании, представлена в таблице 7. Для удобства представления результатов городам присваивались номера в произвольном порядке от 1 до 6 (Центры 1–6).

Характеристика респондентов, участвовавших в опросе

№ центра	Город	Число респондентов	Возраст, лет СЗ ± СО	Распределение по специальности (%)		
				Терапевт	Пульмонолог	Реаниматолог
1	Якутск	35	38,77±11,82	63	3	34
2	Смоленск	71	41,4±13,05	55	12	33
3	Мурманск	13	30,5 (27;38)*	23	15	62
4	Новосибирск	20	39,5 (32,5;50,25)*	40	5	55
5	Воронеж	12	39,5 (36,5;46)*	34	8	58
6	Владивосток	14	50,5 (45,25;56,75)*	50	14	36
Всего		165	41,1 ± 10,3	50	9	41

Примечание: *значения представлены в виде медианы, 25%-ного и 75%-ного квартилей

Средний стаж работы респондентов по специальности составил $15,31 \pm 11,46$ года. Наибольшая доля опытных врачей со стажем работы > 15 лет была в Центре №6 (рис. 7).

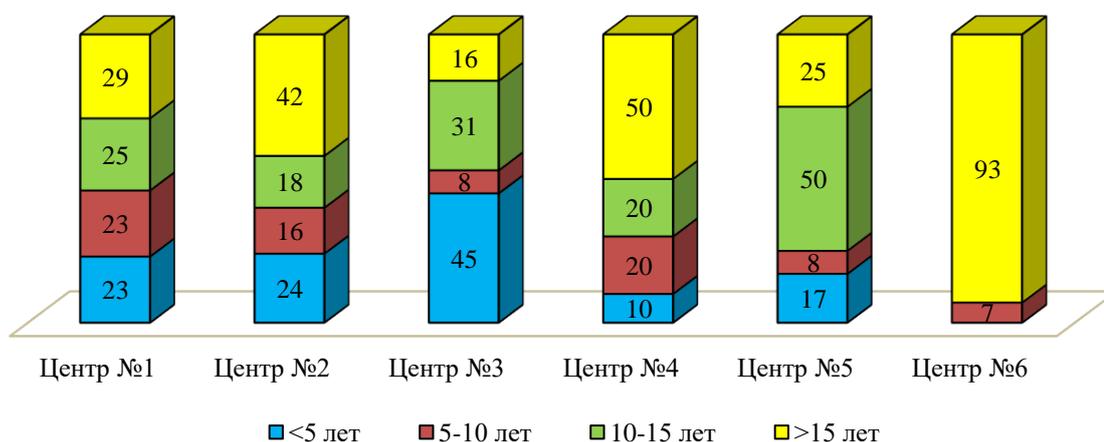


Рисунок 7. Распределение опрошенных врачей по стажу работы; % респондентов

Основными критериями, определяющими диагноз ТВИ, большинство опрошенных врачей считают рентгенологические изменения (80%) и клинические симптомы (78,8%) (табл. 8).

Таблица 8.

Критерии, определяющие тяжесть течения ВИ по мнению респондентов; % опрошенных

Критерий	Центр						Всего
	1	2	3	4	5	6	
Рентгенологические данные	88,6	74,7	92,3	75,0	58,3	100,0	80,0
Клинические симптомы	77,1	80,3	69,2	85,0	75,0	78,6	78,8
Сопутствующие заболевания	77,1	56,3	61,5	75,0	75,0	64,3	65,5
Лабораторные изменения	54,3	49,3	61,5	60,0	75,0	64,3	55,8
Анамнез	40,0	18,3	38,5	10,0	0,0	35,7	23,6

Среди рентгенологических критериев ТВИ врачи чаще других называли наличие очагов деструкции (80,6%) и двустороннюю инфильтрацию (78,8%) (рис. 8).

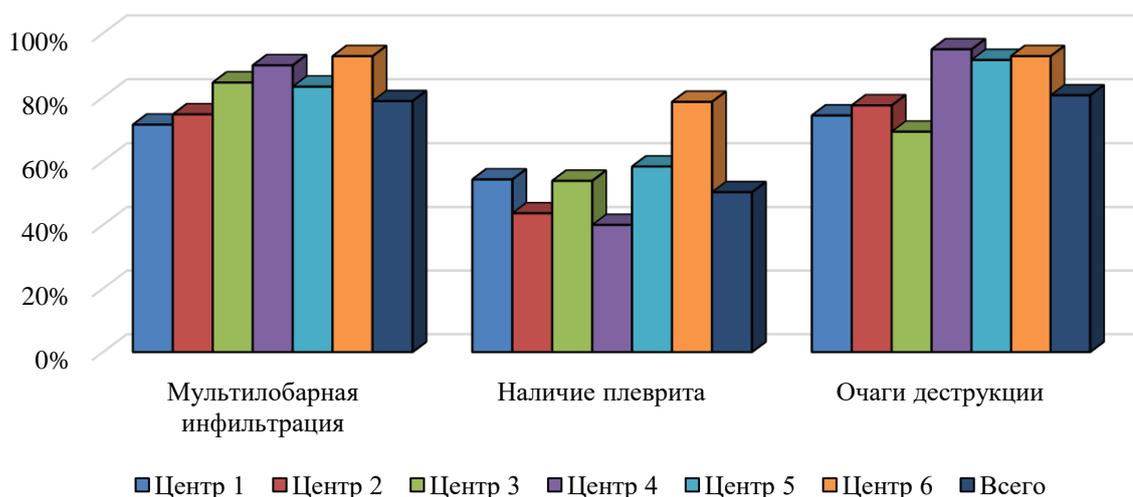


Рисунок 8. Рентгенологические критерии, определяющие тяжелое течения ВП по мнению респондентов; % опрошенных

Клинические критерии, которые по мнению респондентов определяют тяжесть ВП, представлены в таблице 9. Наиболее часто из них упоминались одышка/тахипноэ и нарушение сознания. Наличие у пациента гиперлейкоцитоза/лейкопении, а также низкое PaO_2 по мнению большинства врачей указывает на ТВП (табл. 10).

Таблица 9.

Клинические критерии, свидетельствующие о тяжелом течении ВП по мнению опрошенных; % респондентов

Критерий	Центр						Всего
	1	2	3	4	5	6	
Одышка/тахипноэ	80,1	80,8	79,1	77	75,4	79,1	78,8
Нарушение сознания	72,3	76,9	69,2	84,6	84,7	84,4	78,8
Гипотензия	64,5	78,6	61,5	90,6	77,5	94,4	77,5
Высокая температура	57,2	60,6	30,8	60,0	75,0	71,4	60,0
Крепитация	32,6	24,7	31,8	16,7	9,9	21,8	23,0
Интенсивный кашель	17,3	8,5	15,4	5,0	8,3	14,3	11,5

Таблица 10.

Лабораторные критерии, свидетельствующие о тяжелом течении ВП по мнению опрошенных; % респондентов

Критерий	Центр						Всего
	1	2	3	4	5	6	
Гиперлейкоцитоз/лейкопения	94,3	90,1	84,6	90,0	91,6	78,5	89,7
Низкое PaO_2 артериальной крови	72,3	86,7	92,3	90,0	91,6	87,0	86,7
Анемия	22,8	46,5	23,0	30,0	41,6	57,1	38,2
Повышение креатинина	28,8	36,6	38,5	80,0	25,0	71,4	36,4
Повышение С-реактивного белка	27,4	24,0	36,2	64,0	45,3	14,1	35,2
Увеличение СОЭ	45,7	32,5	22,3	30,0	33,9	42,0	34,5
Повышение уровня трансаминаз	13,0	23,0	21,8	14,7	8,0	69,0	24,8

При диагностике ВП 89,7% опрошенных не используют прогностические шкалы (рис. 9). Из них 21 (14,2%) врач не знает об их существовании (табл. 11). Только 4 респондента используют шкалы CURB/CURB-65, SMART-COP, рекомендации Американского торакального общества/Американского общества по инфекционным болезням 2007 г. при ведении больных ВП.

Таблица 11.

Причины неиспользования опрошенным врачами прогностических шкал при ведении больных ТВП; % респондентов (n=148)

Критерий	Центр						Всего
	1	2	3	4	5	6	
Прогностические шкалы на рабочем месте отсутствуют	83,9	58,0	58,0	58,0	60,0	42,9	62,1
Могут оценить тяжесть пневмонии и прогноз без применения шкал	6,45	21,7	33,3	41,1	20,0	50,0	24,3
Не знаю, что это такое	3,2	23,1	25,0	5,9	0	0	14,2
Не верю в значимость прогностических шкал при оценке прогноза	0	1,5	0	0	20,0	21,4	3,4

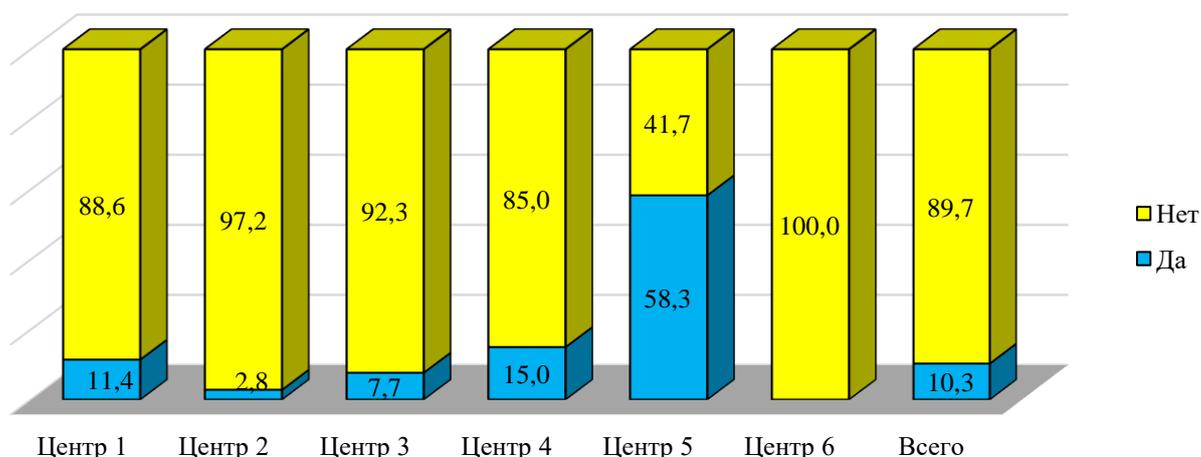


Рисунок 9. Частота применения прогностических шкал при ведении пациентов с ТВП; % респондентов

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми возбудителями ТВП у взрослых в многопрофильных стационарах РФ являлись *S. pneumoniae*, риновирусы, *S. aureus* и *K. pneumoniae* (44,3, 15,7, 14,3 и 11,4% пациентов с установленным этиологическим диагнозом, соответственно).
2. Моноинфекция при ТВП выявлена у 41,7% пациентов, два и более возбудителя обнаруживались в 23,2% случаев; среди комбинаций превалировало сочетание бактериальных возбудителей (чаще всего *S. pneumoniae* с *S. aureus* или/и Enterobacteriales) - 56,0%; ассоциации бактериальных возбудителей и вирусов обнаружены у 40,0% пациентов с ко-инфекцией.

3. Респираторные вирусы выявлены у 37,1% больных ТВП с установленным и вероятным этиологическим диагнозом; наиболее частыми при моноинфекции были вирусы гриппа А, риновирусы в большинстве случаев встречались в ассоциации с бактериальными возбудителями.
4. Чувствительность изолятов *S. pneumoniae*, выделенных при ТВП у взрослых, к бензилпенициллину, азитромицину, ампициллину, цефтриаксону, моксифлоксацину, линезолиду составила 83,3, 83,3, 94,4, 94,4, 100 и 100%, соответственно.
5. Для стартовой терапии ТВП в 50,5% применялись комбинации, в 49,5% случаев - монотерапия АМП; среди комбинаций наиболее часто использовались амоксициллин/клавуланат + азитромицин (9,2%), цефотаксим + азитромицин (5,5%), левофлоксацин + цефтриаксон (4,6%), в качестве монотерапии - цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат и цефотаксим (16,5, 11,0 и 7,3% случаев, соответственно).
6. Соответствие стартового режима АБТ клиническим рекомендациям составило 37,6%; ступенчатая АБТ использовалась у 11,9% пациентов, деэскалация АБТ проводилась в 3,6% случаев.
7. Среди критериев оценки тяжести ВП наиболее значимыми для врачей являлись данные рентгенологического исследования ОГК (очаги деструкции и двустороннюю инфильтрацию указали 80,6 и 78,8% респондентов, соответственно) и клинические симптомы заболевания (одышку/тахипноэ и нарушение сознания отметили 78,8% врачей).
8. Рекомендованные национальными клиническими руководствами прогностические шкалы (PORT, CURB/CRB-65, SMART-COP и др.) знают 87,3% врачей, 2,4% используют их в рутинной практике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую актуальность *S. pneumoniae* в этиологии и информативность экспресс-тестов на пневмококковую антигенурию рекомендуется их обязательное использование у взрослых с ТВП наряду с культуральным исследованием.
2. Широкая распространенность респираторных вирусов в этиологии ТВП определяет целесообразность включения в алгоритм обследования методов их идентификации в респираторных образцах, в первую очередь МАНК.
3. В режимах эмпирической АБТ ТВП сохраняют свою актуальность цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефотаксим, цефтриаксон), цефтаролин, респираторные хинолоны и ингибиторозащищенные аминопенициллины – они могут быть включены в протоколы ведения данной группы больных.
4. Низкая приверженность российским клиническим рекомендациям в отношении режимов АБТ и редкое использование рекомендованных шкал оценки тяжести и прогноза при ТВП требует разработки и внедрения адресных вмешательств среди врачей, занимающихся ведением данной группы больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Rachina, S.A. How do Russian physicians evaluate the severity of community-acquired pneumonia in clinical practice? / S.A. Rachina, N.N. Dekhnich, R.S. Kozlov, A.A. Bobylev, G.A. Batishcheva, S.A. Gordeeva, U.V. Kulakov, M.S. Lebedeva, U.S. Portnyagina, I.A. Zaharenkov // 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, Netherland, 9-12 April 2016 - Abstract 3593.
2. Рачина, С.А. Оценка тяжести внебольничной пневмонии в реальной клинической практике в многопрофильных стационарах Российской Федерации / С.А. Рачина, Н.Н.Дехнич, Р.С.Козлов, А.А.Бобылев, Г.А.Батищева, С.А.Гордеева, Ю.В.Кулаков, М.С.Лебедева, У.С.Портнягина, И.А.Захаренков // Пульмонология. – 2016. – Т. 26(5). – С. 521-528.
3. Рачина, С.А. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых в РФ: предварительные результаты многоцентрового исследования Sepia / С.А. Рачина, И.А.Захаренков, Н.Н. Дехнич, А.А. Бобылев, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов, С.Б. Яцышина, М.А. Елькина, М.С. Лебедева, У.С. Портнягина, С.А. Гордеева, М.А. Якунина // Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции «Молекулярная диагностика». – 2017. – С. 256-257.
4. Захаренков, И.А. Оценка тяжести внебольничной пневмонии врачами разных специальностей в реальной клинической практике / И.А. Захаренков, С.А. Рачина, Н.Н. Дехнич, Г.А. Батищева, С.А. Гордеева, Ю.В. Кулаков, М.С. Лебедева, У.С. Портнягина // Сборник трудов XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – 2018. - С. 116.
5. Захаренков, И.А. Практика применения антимикробных препаратов у взрослых с тяжелой внебольничной пневмонией / И.А. Захаренков, С.А. Рачина, Р.С. Козлов, А.И. Синопальников, Н.Н. Дехнич, Ю.А. Янович, С.А. Гордеева, У.С. Портнягина, М.С. Лебедева, М.В. Архипенко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21(1). – С. 28-29.
6. Рачина, С.А. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых - нужны ли новые препараты? / С.А. Рачина, И.А. Захаренков, С.Б. Яцышина, А.А. Бобылев, Ю.В. Хрулева // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64(3-4). – С. 37-46
7. Zaharenkov, I.A. Etiology and antibiotic resistance patterns in adults with severe community-acquired pneumonia in Russia / I.A. Zakharenkov, S.A. Rachina, R.S. Kozlov, A.I. Sinopalnikov, S.B. Yatsyshina, N.V. Ivanchik, N.N. Dechnich, Y.A. Yanovich, S.A. Gordeeva, U.S. Portnyagina, M.S. Lebedeva, M.V. Archipenko // European Respiratory Journal. – 2019. – vol. 54. - PA2909.
8. Синопальников, А.И. Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: возможности макролидов / А.И. Синопальников, С.А. Рачина, И.А. Захаренков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. - Т. 21(3). – С. 217-223.
9. Захаренков, И.А. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования / И.А. Захаренков, С.А. Рачина, Н.Н. Дехнич, Р.С. Козлов, А.И. Синопальников, Н.В. Иванчик, С.Б.

- Яцышина, М.А. Елькина, М.В. Архипенко, С.А. Гордеева, М.С. Лебедева, У.С. Портнягина // Терапевтический архив. – 2020. - Т. 92(1). – С. 36–42.
10. Яцышина, С.Б. Возможности ПЦР-РВ в этиологической диагностике внебольничной пневмонии / С.Б. Яцышина, С.А. Рачина, М.А. Елькина, И.А. Захаренков, Н.В. Иванчик, Н.Н. Дехнич, М.В. Архипенко, С.А. Гордеева, М.С. Лебедева, У.С. Портнягина // «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020» Сборник материалов. – 2020. – С. 156.

Захаренков Иван Алексеевич (Российская Федерация)

Этиология и практика ведения пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией в многопрофильных стационарах России.

Исследование состояло из двух этапов. В многоцентровое исследование структуры возбудителей и практики ведения пациентов с ТВП включено 109 больных из 6 городов России. В структуре возбудителей преобладали *S. pneumoniae*, риновирусы, *S. aureus* и *K. pneumoniae*. Два и более возбудителя обнаруживались в 23,2% случаев, среди комбинаций превалировало сочетание бактериальных патогенов (56,0%). Доля респираторных вирусов в структуре возбудителей составила 37,1%, наиболее частыми при моноинфекции были вирусы гриппа А, риновирусы в 63,6% случаях встречались в ассоциации с бактериями. В 49,5% случаев для стартовой АМТ ТВП использовалась монотерапия (наиболее часто – цефтриаксон), в 50,5% - комбинации АМП (преимущественно - амоксициллин/клавуланат + азитромицин), в/в путь введения АБП применялся у 80,2% пациентов. Режим стартовой АМТ соответствовал российским клиническим рекомендациям в 37,6% случаях, стратегию ступенчатой и деэскалационной АБТ использовали в 11,9 и 3,6% случаев, соответственно. В добровольном анонимном анкетировании врачей о практике диагностики ТВП приняло участие 165 врачей из 6 городов России. Среди критериев, которыми руководствуются врачи при оценки тяжести ВП наиболее значимыми являлись данные рентгенологического исследования (80,0%) и клинические симптомы заболевания (78,8%). Рекомендованные национальными клиническими руководствами прогностические шкалы используют в своей практике 2,4% опрошенных.

Zakharenkov Ivan Alekseevich (Russian Federation)

The etiology and patterns of severe community-acquired pneumonia management in multidisciplinary Russian hospitals

The study consisted of two stages. The multicenter study of etiology and patterns of antimicrobials (AM) prescription in adults with severe community-acquired pneumonia (SCAP) from six cities of Russia included 109 patients. *S. pneumoniae*, rhinovirus, *S. aureus* and *K. pneumoniae* were the most commonly identified pathogens. Co-infection with 2 or more causative agents was revealed in 23.2% of cases, bacterial pathogens prevailed among combinations (56.0% of cases). The share of respiratory viruses in the structure of pathogens was 37.1%, the most frequent in mono-infection was influenza A virus, rhinovirus in 63.6% of cases were found in association with bacterial pathogens. In 49.5% of cases monotherapy was used for the initial AM therapy (most often – ceftriaxone), in 50.5% - a combination of AM (mainly

amoxicillin/clavulanate + azithromycin). The intravenous route of administration of AM was used in 80.2% of cases. Prescribing of AM in accordance with the national guidelines was observed in 37.6% of patients, the strategy of step-down and de-escalation AM therapy was used in 11.9% and 3.6% of cases, respectively. A total of 165 doctors from 6 cities of Russia took part in a voluntary, anonymous survey about the practice of diagnosing SCAP. Among the criteria that doctors are guided in assessing the severity of pneumonia, the most significant were the results of X-ray examination (80.0%) and the clinical symptoms of the disease (78.8%). Only 2.4% physicians used prognostic scales recommended by national guidelines for adult patients with SCAP.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	Антибактериальная терапия
АД	Артериальное давление
АМП	Антимикробный препарат
АМТ	Антимикробная терапия
БАЛ	Бронхоальвеолярный лаваж
ВП	Внебольничная пневмония
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИС	Информированное согласие
Макс	Максимальное значение признака
МАНК	Методы амплификации нуклеиновых кислот
Мед	Медиана
Мин	Минимальное значение признака
МС	Многопрофильные стационары
НДП	Нижние дыхательные пути
НИИ АХ	НИИ антимикробной химиотерапии
ОГК	Органы грудной клетки
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
СГМУ	ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
СЗ	Среднее значение признака
СО	Стандартное квадратическое отклонение
ТА	Трахеальный аспират
ТВП	Тяжелая внебольничная пневмония