



УО «Белорусский государственный
медицинский университет»
Кафедра инфекционных болезней

Тяжелые бактериальные пневмонии в сезон гриппа:

этиологический спектр, диагностика, тактика ведения пациентов

к.м.н., асс. Н.В. Соловей

ГКИБ

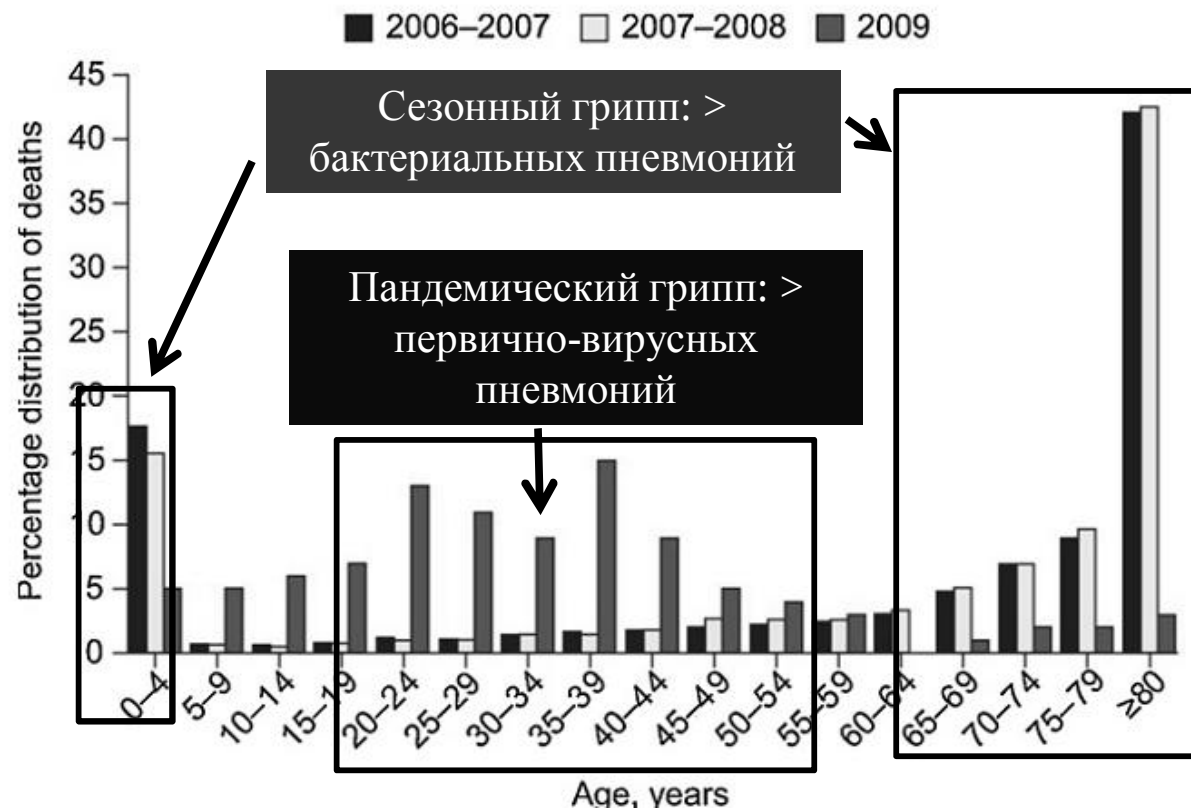
15.09.2015

Актуальность проблемы

- Вторичная бактериальная инфекция во время или вскоре после эпизода перенесенного гриппа является наиболее распространенной причиной пневмонии у пациентов с гриппом
 - патоморфологическое легочной ткани post mortem у пациентов с пандемическим гриппом 1918 г. указывает на наличие бактериальной инфекции у большинства погибших
 - во время пандемии 1957 г. > 2/3 фатальных случаев были вызваны бактериальной пневмонией
- Ведущими возбудителями бактериальных пневмоний во время гриппа являются *S.pneumoniae*, *S.aureus* и *H.influenzae*; во время пандемии 2009-2010 г.г. определенную роль играли *инвазивные штаммы S.pyogenes*

Пандемия гриппа А/Н1N1/pdm09 – исключение из правила?

- Только 29% летальных случаев гриппа А/Н1N1 в мае-августе 2009 г. в США ассоциированы с вторичной бактериальной инфекцией (существенное отличие от предыдущих пандемий)



van der Sluijs et al. Critical Care 2010, 14:219;
Metersky et al. Int J Infect Dis 2012; 16:e321

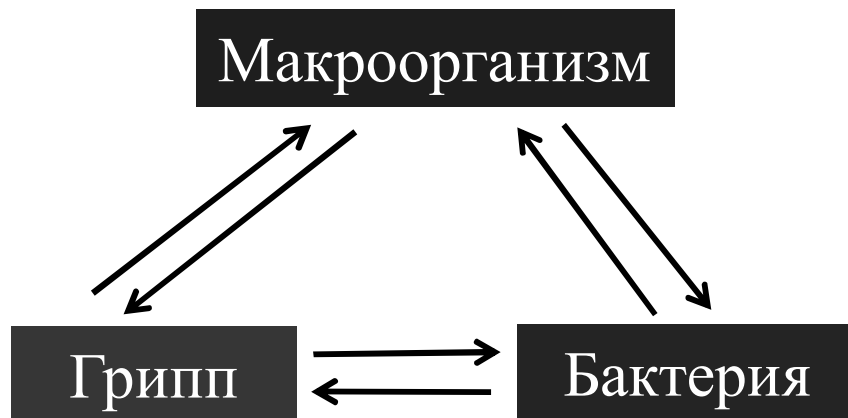
Осложнения гриппа A/H1N1/pdm09 у 585 госпитализированных пациентов в Испании

Complications	no. (%)
Пневмония	234/542 (43.1) ^a
Первично-вирусная пневмония	174/210 (82.8)^b
Сопутствующая / Поствирусная бактериальная пневмония	36/210 (17.1)^b
ICU admission	71 (12.1)
Need for mechanical ventilation (endotracheal intubation)	36 (6.2)
Non-invasive mechanical ventilation	27 (4.6)
ARDS	23 (3.9)
Septic shock	21 (3.6)
Asthma exacerbation	45 (7.6)
COPD exacerbation	21 (3.6)

Как часто встречается бактериальная пневмония у пациентов с гриппом?

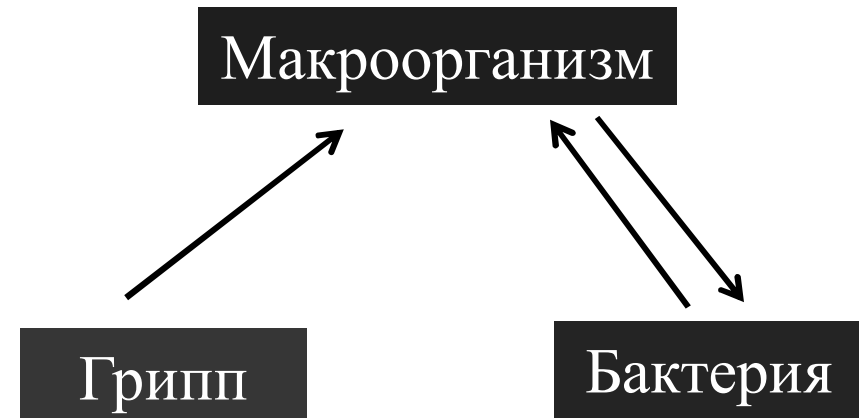
- США, 2005-2008
- 4.765 взрослых пациентов, госпитализированных с гриппом
- 1392 (29%) – диагностирована пневмония
- независимые предикторы развития пневмонии:
 - возраст > 75 лет (ОР 1,27)
 - хроническое заболевание легких (ОР 1,37)
 - иммуносупрессия (ОР 1,45) и др.
- пациенты с гриппом и пневмонией достоверно чаще:
 - госпитализировались в ОРИТ (27% против 10%)
 - нуждались в проведении ИВЛ (18% против 5%)
 - находились в стационаре более 7 дней (30% против 12%)
 - умирали (9% против 2%)

Варианты бактериальных пневмоний во время гриппа



Сочетанная вирусно-бактериальная пневмония

Тяжесть обусловлена комплексным взаимодействием между вирусом гриппа, бактериями и факторами макроорганизма



Постгриппозная бактериальная пневмония

Тяжесть обусловлена вирус-индуцированными изменениями в иммунной системе макроорганизма, влияющими на течение бактериальной инфекции

Клинические отличия между разными формами бактериальных пневмоний во время гриппа

- Сочетанная гриппозно-бактериальная пневмония:
 - неотличима клинически от первично-гриппозных пневмоний;
 - для уточнения этиологии важны системные маркеры воспаления, специфичные для бактериальной инфекции, микробиологические и молекулярно-генетические методы
- Постгриппозная бактериальная пневмония:
 - развивается, как правило, в фазу выздоровления после перенесенного гриппа (наиболее часто с 4 по 14 день от первых симптомов гриппа)
 - часто двухволновое течение (первая волна – симптоматика гриппа, период афебрилитета и нормализации состояния, вторая волна – классическая симптоматика бактериальной пневмонии)

Патофизиологические взаимодействия между вирусом гриппа, макроорганизмом и бактериями



Ключевые факторы, предрасполагающие к бактериальным осложнениям гриппа:



Возраст пациента

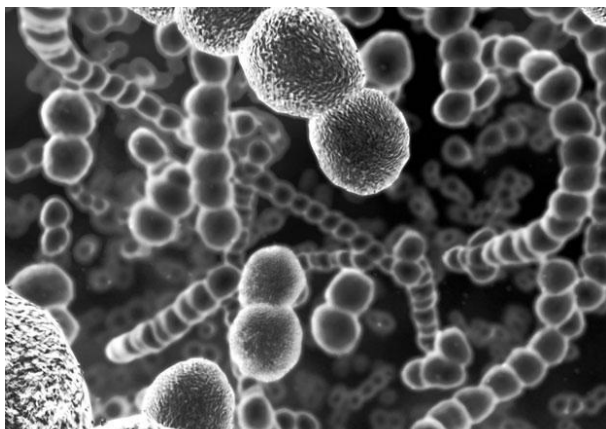


Тяжесть состояния



Сопутствующие
заболевания, ИДС и
другие факторы риска

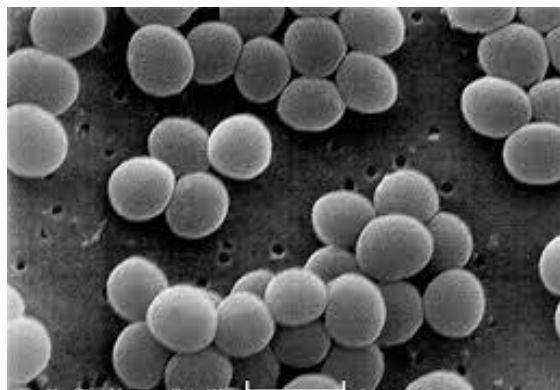
Ключевые возбудители тяжелых внебольничных пневмоний при гриппе



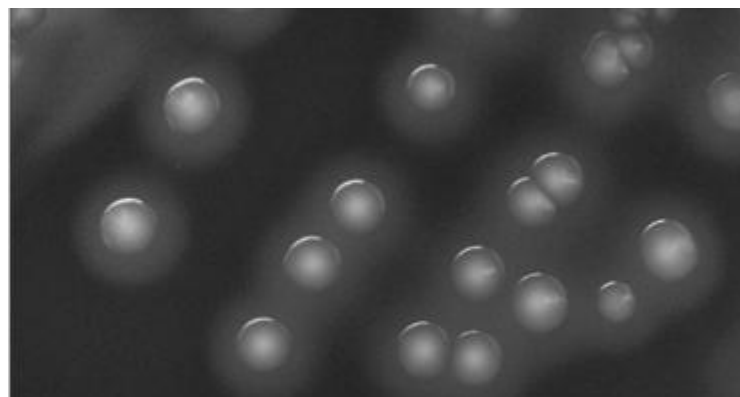
Streptococcus pneumoniae



Haemophilus influenzae

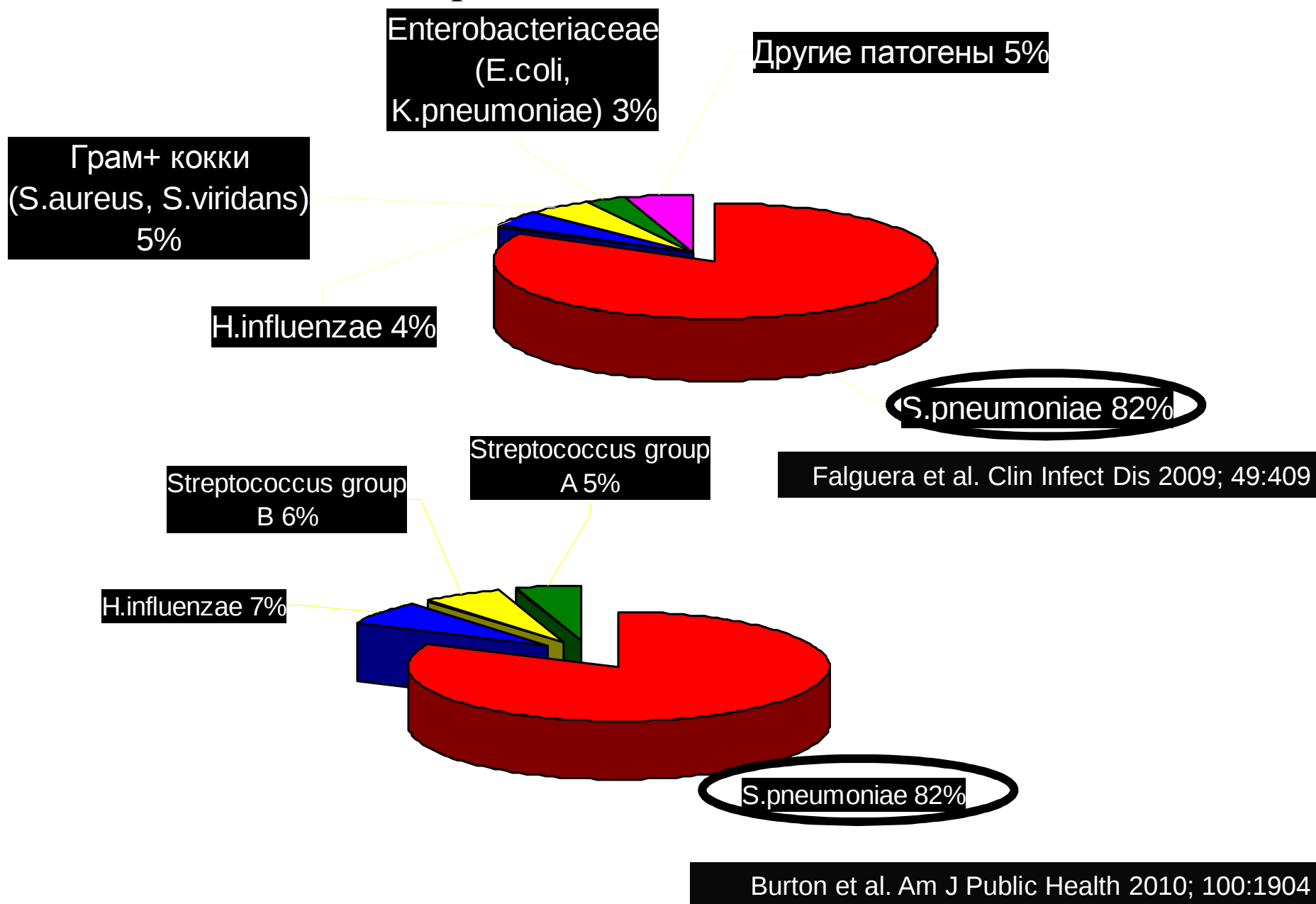


Staphylococcus aureus



Streptococcus pyogenes

Ключевые возбудители тяжелых внебольничных бактериемических пневмоний



Значение тяжелой пневмококковой пневмонии

- по меньшей мере $\frac{1}{4}$ случаев протекает с бактериемией
- чаще у детей до 2 лет и лиц пожилого возраста (более 50% случаев – лица старше 65 лет), пациентов с тяжелой сопутствующей патологией
- длительные госпитализации, вероятность вторичных осложнений, развитие сепсиса, часто необходимость в ИВЛ
- **высокая летальность:**
 - в доантибиотическую эру: 78% vs 28% (бактериемическая и небактериемическая пневмония)
 - в настоящее время: 9,3-26,0%

Tilghman et al. Arch Intern Med 1937; 59:602

Ortqvist et al. Chest 1993; 103:710

Moroney et al. Clin Infect Dis 2001; 33: 797

Gentile et al. MEDICINA (Buenos Aires) 2003; 63: 9

Spindler et al. Eur Respir J 2006; 28: 816

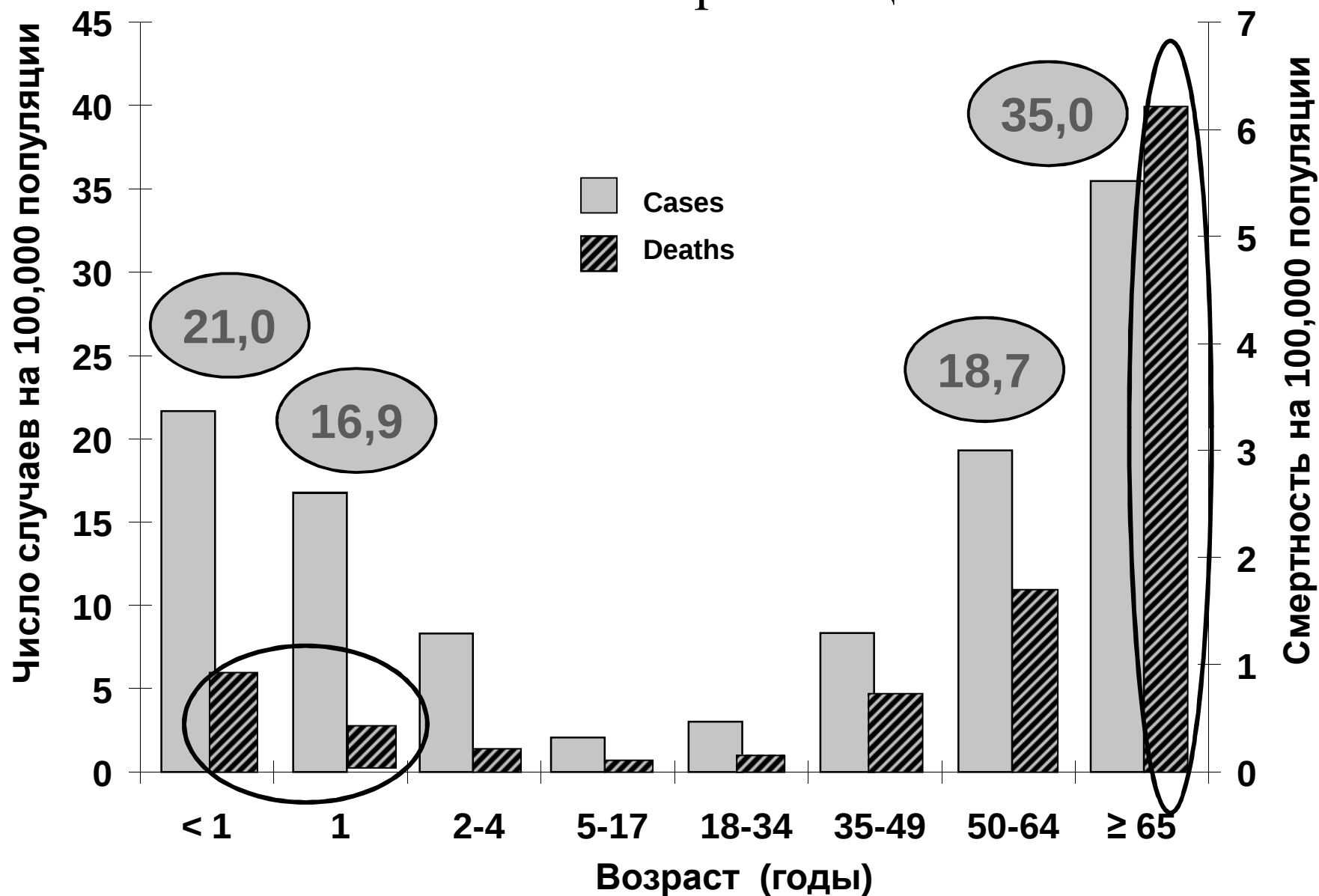
Berjohn et al. Medicine 2008;87:160–166

Marrie et al. Medicine (Baltimore) 2011; 90:171

Christensen et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31:2719

Naucner et al. Thorax 2013; 68:571

Факторы риска пневмококковой бактериемической пневмонии: возраст пациента



Эффект гриппа на частоту инвазивной пневмококковой пневмонии

- Популяционное исследование в США
- Все случаи лабораторно-верифицированных госпитализаций с гриппом и инвазивной пневмококковой пневмонией
- Сравнение частоты инвазивной пневмококковой инфекции в пандемический период (апрель 2009 г. – март 2010 г.) с непандемическим периодом (апрель 2004 г. – март 2009 г.)

Table 2. Rate of IPP During Peak Pandemic Month vs the Comparison Month by Age Group, for 9 Surveillance Sites

Age	Peak Pandemic Month, 2009			Comparison Month in 2004–2008, Mean IPP Rate per 10 million (95% CI)	IPP Rate Ratio of Peak Pandemic to Mean Comparison Month Rate (95% CI)
	IPP Case Count	Population	IPP Rate per 10 million		
<5 y	10	1 369 463	73	56 (22–89)	1.3 (.8–3.3)
5–24 y ^a	22	4 598 745	48	9 (5–13)	5.3 (3.7–9.6)
25–49 y ^a	48	6 485 269	74	53 (41–65)	1.4 (1.1–1.8)
50–64 y ^a	60	3 199 263	188	114 (85–143)	1.6 (1.3–2.2)
≥65 y ^a	45	1 965 385	229	187 (159–216)	1.2 (1.1–1.4)

**Частота инвазивной пневмококковой пневмонии была статистически
значимо выше в пандемический период гриппа по сравнению с
непандемическим периодом у пациентов старше 5 лет**

Другие факторы риска пневмококковой бактериемической пневмонии: сопутствующие заболевания (независимые предикторы)

- хроническое злоупотребление алкоголем

Musher, et al. Medicine (Baltimore) 2000;79:210

Jover, et al. Eur J Intern Med 2008;19:15

- цирроз печени
- хроническая почечная недостаточность
- застойная сердечная недостаточность
- курение в настоящее время
- употребление инъекционных наркотиков
- ВИЧ-позитивные пациенты

Jover, et al. Eur J Intern Med 2008;19:15

Jacups & Cheng. Vaccine 2011; 29:5386

Palma, et al. J Bras Pneumol 2012; 38:422

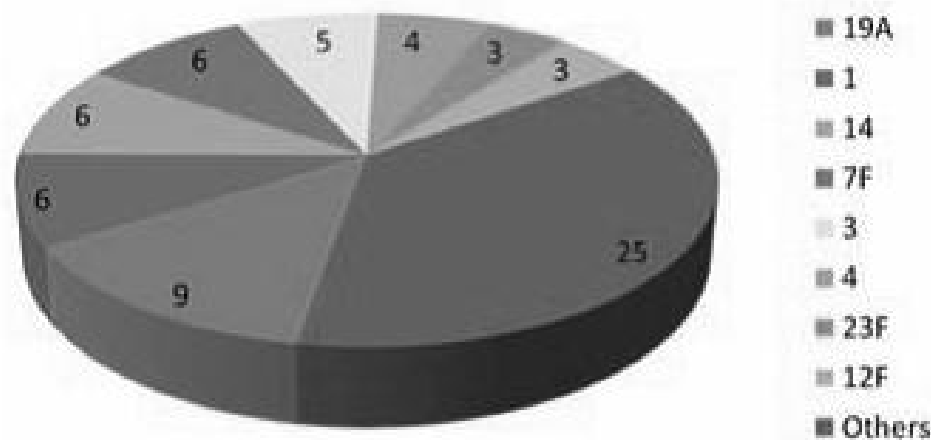
- применение лекарственных средств-иммунодепрессантов
- сахарный диабет

Kang, et al. Journal of Infection 2013; 66: 34

Серотип *S.pneumoniae* и вероятность развития инвазивной пневмококковой инфекции

Серотипы **1**, 4, 5, 7F, 8, 12F, 14, 18C и **19A** наиболее часто ассоциированы с бактериемической пневмококковой пневмонией и другими формами инвазивной пневмококковой инфекции

Song, et al. J Korean Med Sci 2013; 28:4



Превалирующие серотипы инвазивных штаммов *S.pneumoniae* в Испании (1999-2010 г.г.)

Cobo et al. Inf Dis Rep 2012; 4:e29



Факторы риска пневмококковой бактериемической пневмонии

Возраст < 2 лет или ≥ 65 лет

**Сопутствующие
заболевания и состояния**

Серотипы возбудителя

Предикторы летальности

Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia

Pontus Naucner,^{1,2} Jessica Darenberg,³ Eva Morfeldt,³ Åke Örtqvist,^{4,5}
Birgitta Henriques Normark^{1,3,6} Naucner P, et al. *Thorax* 2013;**68**:571–579

Швеция, 2007-2009 г.г.

1580 пациентов с бактериемической пневмококковой пневмонией

Независимые предикторы 30-дневной летальности:

Возраст

Мужской пол (AOR 1,55, 95% ДИ 1,09-2,22)

Хроническое злоупотребление алкоголем (AOR 3,82, 95% ДИ 1,85-7,85)

Курение (AOR 1,79, 95% ДИ 1,02-3,14)

Цирроз/гепатоцеллюлярная карцинома (AOR 5,15, 95% ДИ 1,74-15,26)

Хроническая почечная недостаточность (AOR 1,84, 95% ДИ 1,02-3,33)

Злокачественная солидная опухоль (AOR 2,63, 95% ДИ 1,53-4,50)

Предикторы летальности

Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia

Pontus Naucner,^{1,2} Jessica Darenberg,³ Eva Morfeldt,³ Åke Örtqvist,^{4,5}
Birgitta Henriques Normark^{1,3,6}

Naucner P, et al. *Thorax* 2013;**68**:571–579

Возраст – наиболее сильный независимый предиктор 30-ти дневной летальности, в том числе у лиц без коморбидных состояний:

9,3% - общая летальность

1,3% - летальность у лиц до 45 лет

26,1% - летальность у лиц старше 85 лет

				OR* (95% CI)
Age				
≥85				00 to 96.27)
75–84				45 to 37.06)
65–74				12 to 23.85)
55–64				42 to 16.49)
45–54				54 to 10.50)
<45				)
≥65				82 to 6.54)
<65				)
Charlson In				
≥4				75 to 5.90)
3				96 to 3.72)
2	205 (13.0)	16 (7.8)	1.91 (1.08–3.37)	1.12 (0.62 to 2.03)
1	313 (19.8)	21 (6.7)	1.49 (0.86–2.58)	0.86 (0.48–1.54)
0	562 (35.6)	25 (4.5)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
N/D	341 (21.6)	56 (16.4)		

Стафилококковая пневмония

- *S. aureus* – редкая причина внебольничных пневмоний (2-3%, из которых ½ - MRSA)
- Факторы риска – активный или перенесенный в ближайшем анамнезе грипп и другие факторы риска, предрасполагающие к внебольничной пневмонии (СД, ХОБЛ, курение, злоупотребление алкоголем, цирроз печени и т.д.)
- Часто штаммы *S. aureus*, продуцирующие лейкоцидин Пантон-Валентина (PVL) или альфа-гемолизин (порообразующие токсины)
- Типичные патоморфологические признаки: массивная полиморфноклеточная лейкоцитарная инфильтрация легочной паренхимы с образованием микроабсцессов

S.aureus пневмония и грипп: распространенность

- 1953 г. – частота внебольничной S.aureus пневмонии 4% у пациентов без гриппа, до 20% у пациентов с гриппом во время пандемии

Stuart-Harris C. Practitioner 1953; 171:595

- 1968 г. - частота внебольничной S.aureus пневмонии 6% у пациентов без гриппа в допандемический период, 19,4% у пациентов с гриппом H3N2 во время пандемии

Schwarzmann S. et al. Arch Intern Med 1971;127:1037

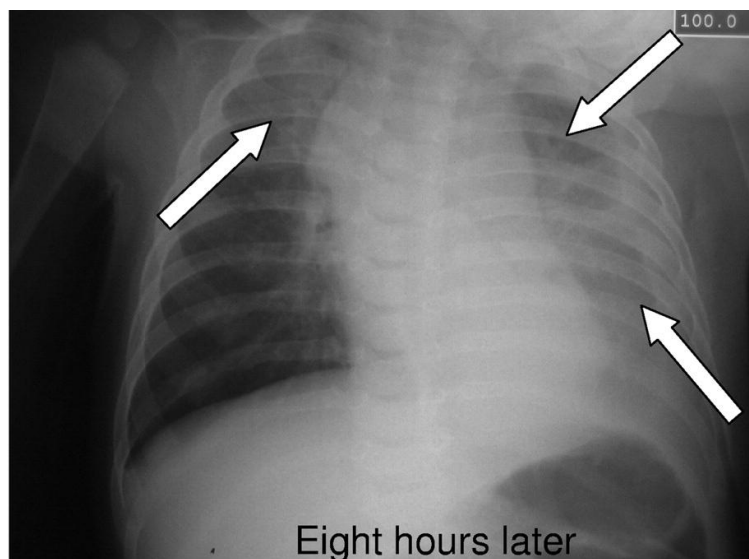
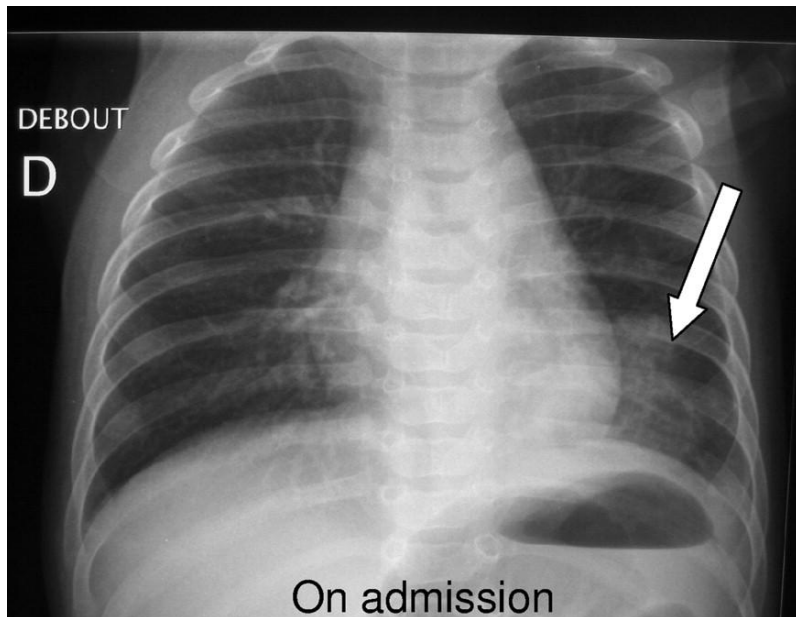
- 2009 г. – S.aureus выделен практически у 1/3 пациентов ОРИТ с пневмонией и гриппом A/H1N1/pdm09 в США

Rice T. et al. Crit Care Med 2012; 40:1487

- 2009 г. – S.aureus – преобладающий патоген у пациентов ОРИТ с пневмонией и гриппом A/H1N1/pdm09 в Австралии и Новой Зеландии

Blyth C. et al. Influenza Other Respir Viruses 2013;7:168

Характерные черты внебольничной PVL+ S.aureus пневмонии



- чаще у молодых, ранее здоровых взрослых
- дебют с симптомов гриппоподобного заболевания
- впоследствии – высокая лихорадка, стремительное развитие тяжелых дыхательных нарушений (распространенная абсцедирующая пневмония), лейкопении
- летальность – до 56%

Tong S. et al. Clinical Microbiology Reviews 2015; 28: 603

Rouzic N. et al. J Clin Microbiol 2010; 48: 1952

Стафилококковая пневмония

- ❑ 59 пациентов ОРИТ, требующих ИВЛ, с пневмонией, вызванной *S.aureus* (59,3% - MRSA)
- ❑ 20% пневмоний – с бактериемией
- ❑ летальность 39,1% vs 8,3% у пациентов с бактериемией и без, соответственно
- ❑ Независимые факторы риска летального исхода:
 - ❑ возраст (ОР 1,05, 95% ДИ 1,01-1,09)
 - ❑ необходимость применения вазопрессоров (ОР 6,69, 95% ДИ 1,45-30,96)
 - ❑ бактериемия (ОР 5,96, 95% ДИ 1,08-33,10)

S.pyogenes и грипп

- США, Калифорния, 3 апреля – 26 декабря 2009 г.
- Инвазивная инфекция, вызванная S.pyogenes, верифицирована у 10 пациентов из 8075 (0,12%) с подтвержденным лабораторно гриппом A/H1N1/pdm09
- 7/10 пациентов госпитализированы в ОРИТ, 8/10 понадобилась ИВЛ
- 7/10 погибли (70%)
- 5/10 пациентов (включая 4 погибших) были ранее здоровыми

Identifier	Age in years, sex	Race or ethnicity	Comorbidities	Prodrome	onset to admission	CXR findings	hospitalized ≥24 hr	LOS	ICU	Intubated	Complications	Death	Rapid test result	Antiviral treatment	Antibiotic treatment
1	5, F	Hispanic	None	Fever, sore throat diagnosed as thrush, weakness, abdominal pain, and vomiting	5	RLL consolidation, diffuse infiltrates	No	<24 hr	No	Yes	Pneumonia, sepsis, respiratory failure	Yes	Negative	No	No
2	9, F	Hispanic	None	Fever, vomiting, diffuse joint and muscle pain	5	NA	No	NA	No	Yes	Patient presented in full cardiac arrest	Yes	Positive	No	No
3	12, M	API	Exercise-induced asthma	Cough, SOB, chest pain	4	Large right-sided pneumonia with pleural effusion	Yes	9 days	Yes	No	Pneumonia, empyema	No	NA	Yes	Yes
4	35, M	Hispanic	HTN	Coughing with blood	7	Significant RUL infiltrate	Yes	12 days	No	No	Pneumonia, sepsis	No	NA ^a	Yes	Yes
5	35, M	API	None	Fever, cough, progressive SOB, chest pain, vomiting of blood	7	Bilateral dense pulmonary consolidation	No	<24 hr	Yes	Yes	Pneumonia	Yes	NA	Yes ^b	Yes
6 ^c	39, M	Hispanic	None	Fever, progressive SOB, nausea, vomiting	14	Bilateral infiltrates	Yes	35 days	Yes	Yes	Pneumonia, empyema	No	Negative	Yes	Yes
7	39, F	Hispanic	None	Fever, cough, nausea, vomiting, sore throat, diarrhea, muscle pain, congestion	7	Pneumomediastinum and bilateral LL pneumonia with infiltrates	Yes	1 day	Yes	Yes	Pneumonia, pneumomediastinum, ARDS	Yes	Negative	Yes ^b	Yes
8	43, M	Unknown	Obesity ^d , HTN, DM-II, renal disease	Fever, cough, sore throat	5	RML and RLL pneumonia	No	<24 hr	Yes	Yes	Pneumonia, sepsis	Yes	NA	No	No
9	60, F	Hispanic	Cardiac disease, asthma, seizure disorder	Fever, cough, SOB, nausea, vomiting, diarrhea	0	RLL infiltrate, LLL consolidation	Yes	17 days	Yes	Yes	Pneumonia, sepsis, secondary bacterial pneumonia	Yes	Positive	Unknown	Unknown
10 ^c	66, M	Hispanic	Obesity ^d , DM-II, HTN	Fever, nausea, vomiting	7	Bilateral pulmonary infiltrates consistent with pneumonia	Yes	71 days	Yes	Yes	Pneumonia, possible septic shock	Yes ^e	Negative	Yes	Yes

Возможности диагностики пневмоний

**Клиническая
картина +
Р-графия ОГК (2 проекции)
/ КТ ОГК (предпочтительна
при интерстициальных
поражениях)**

**Бактериоскопия
мокроты +
культуральное
исследование**

**ПЦР крови,
мокроты**

**Бактериоскопия
крови +
гемокультура**

**Детекция АГ
возбудителя (определение
пневмококкового,
легионеллезного АГ
в моче)**

**Биомаркеры воспаления
(СРБ, прокальцитонин,
пресепсин, адреномедуллин)**

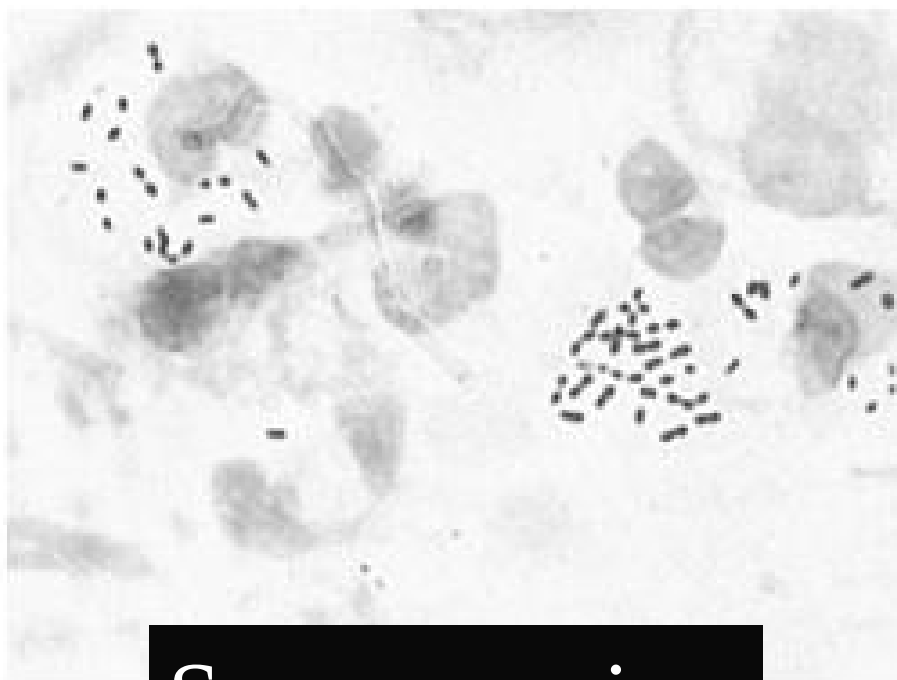
**Шкалы тяжести
(PSI, CURB-65)**

Методы верификации этиологии пневмонии

Микробиологическое исследование мокроты: условия успешности исследования

- правильное получение образца
- быстрая доставка в лабораторию в течение 2 ч
- немедленная работа с образцом после его доставки в лабораторию
- обязательная бактериоскопия с окраской по Граму (ориентир для антибиотикотерапии)
- обязательная лабораторная оценка качества образца до культурального исследования
 - при наличии менее 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и более 10 эпителиальных клеток в не менее 10 полях зрения с увеличением X 100 культуральное исследование нецелесообразно (клиницисту возвращается ответ – образец не репрезентативен!)

Бактериоскопия мокроты с окраской по Граму

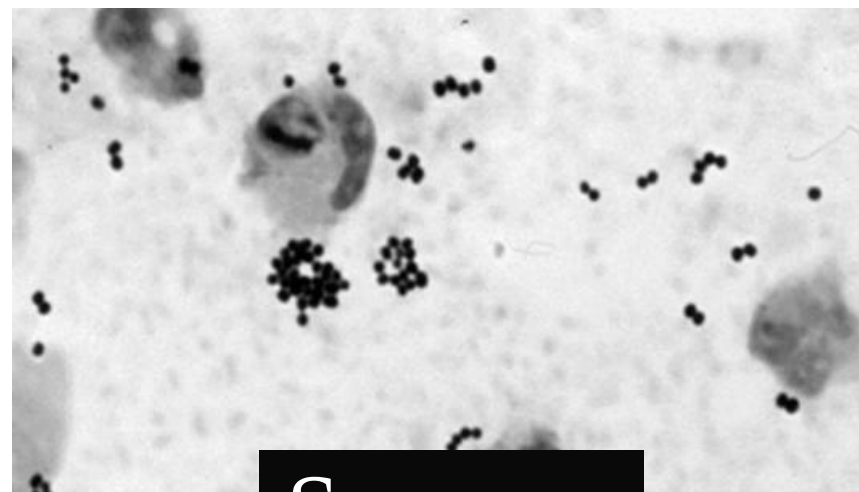


S.pneumoniae

Чувствительность при
пневмококковой
пневмонии – 57-82%,
специфичность – 93-98%

Anevlavis, et al. Journal of Infection 2009; 59:83

McCarter, et al. Clinical Microbiology Newsletter 2013; 35:5



S.aureus



H.influenzae

Для целого ряда микроорганизмов не характерно участие в развитии бронхолегочного воспаления:

- Streptococcus viridans
- Staphylococcus epidermidis и др.
коагулазонегативные стафилококки
- Enterococcus spp.
- Neisseria spp.
- Candida spp. и др.

Выделение данной группы микроорганизмов из мокроты свидетельствует

**О КОНТАМИНАЦИИ МАТЕРИАЛА
микрофлорой ротовой полости !!!**

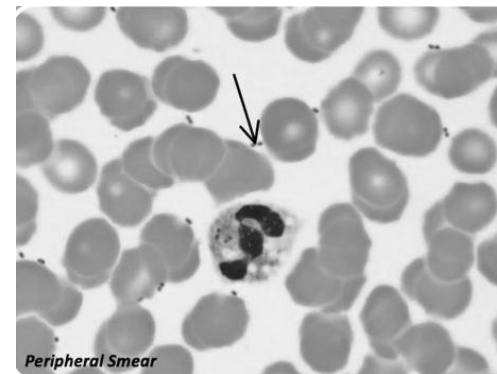
Гемокультура и бактериоскопия крови

Бактериологическое исследование крови (оптимально специальные флаконы BacT/Alert, Bactec)



- ✓ тщательная обработка места венепункции
- ✓ забор только из периферических вен
- ✓ оптимально 2 набора из 2 периферических вен набора (анаэробный, затем аэробный флаконы)
- ✓ быстрая доставка в лабораторию в течение 2 ч с соблюдением температурного режима

Бактериоскопия крови (забор материала в отдельную стерильную пробирку в случае использования флаконов со средой)



Показания для культурального исследования крови при внебольничной пневмонии

- Образцы гемокультуры должны быть обязательно взяты до начала АБТ у госпитализированных пациентов с клиническими показаниями; у пациентов без перечисленных показаний исследование гемокультуры осуществляется опционально (Moderate recommendation; level I evidence)
- Пациентам с тяжелой внебольничной пневмонией должно выполняться, по крайней мере, 1 культуральное исследование крови, а также определение АГ *S.pneumoniae* и *L.pneumophila* в моче, и культуральное исследование мокроты (Moderate recommendation; level II evidence)

Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults

Clinical Infectious Diseases 2007; 44:S27–72

Клинические показания для взятия гемокультуры

Table 5. Clinical indications for more extensive diagnostic testing.

1. Поступление в ОРИТ
2. Легочные инфильтраты с распадом
3. Лейкопения
4. Хроническое злоупотребление алкоголем
5. Тяжелый цирроз печени
6. Аспления
7. Позитивный тест на определение АГ пневмококка в моче
8. Наличие плеврального выпота

~~Thoracic Society Consensus Guidelines on the~~
Management of Community-Acquired Pneumonia
in Adults

Clinical Infectious Diseases 2007; 44:S27–72

Binax NOW Urinary Antigen Test



- Одобрен FDA в 1999 г.
- Иммунохроматографическое определение С-полисахарида (АГ клеточной стенки *S.pneumoniae*)
- Результат через 15 минут
- Общая чувствительность 74,0% (95% ДИ 66,6-82,3%), специфичность 97,2% (95% ДИ 92,7-99,8%)
- У пациентов с пневмококковой БП – чувствительность 70-100%

Сравнение чувствительности гемокультуры, бактериологического посева мокроты и определения пневмококкового антигена в моче

Table 3. Meta-analysis of the association of prior antibiotic use and PSI class on the yield of blood culture, sputum culture, and the Binax UAT.

Diagnostic Test	Prior antibiotic use			Pneumonia Severity Index Class		
	Number of studies	Risk ratio ¹ (95% CI)	P-value	Number of studies	Risk ratio ² (95% CI)	P-value
Blood culture	17	0.33 (0.23–0.47)	<0.001	17	1.72 (1.38–2.15)	<0.001
Sputum culture	17	0.66 (0.47–0.92)	0.015	14	1.24 (0.98–1.56)	0.07
Binax UAT	17	0.74 (0.56–1.00)	0.047	16	1.31 (1.15–1.50)	<0.001

¹Of positive yield; reference is no prior antibiotic use.

²Of positive yield; reference is Pneumonia Severity Index class I–III.

Binax UAT более чувствителен при предшествующей АБТ

Гемокультура наиболее чувствительна при пневмонии с высоким баллом PSI

Binax UAT позволяет диагностировать дополнительно 11,4% случаев пневмококковой пневмонии (95% ДИ 9,6–13,6)

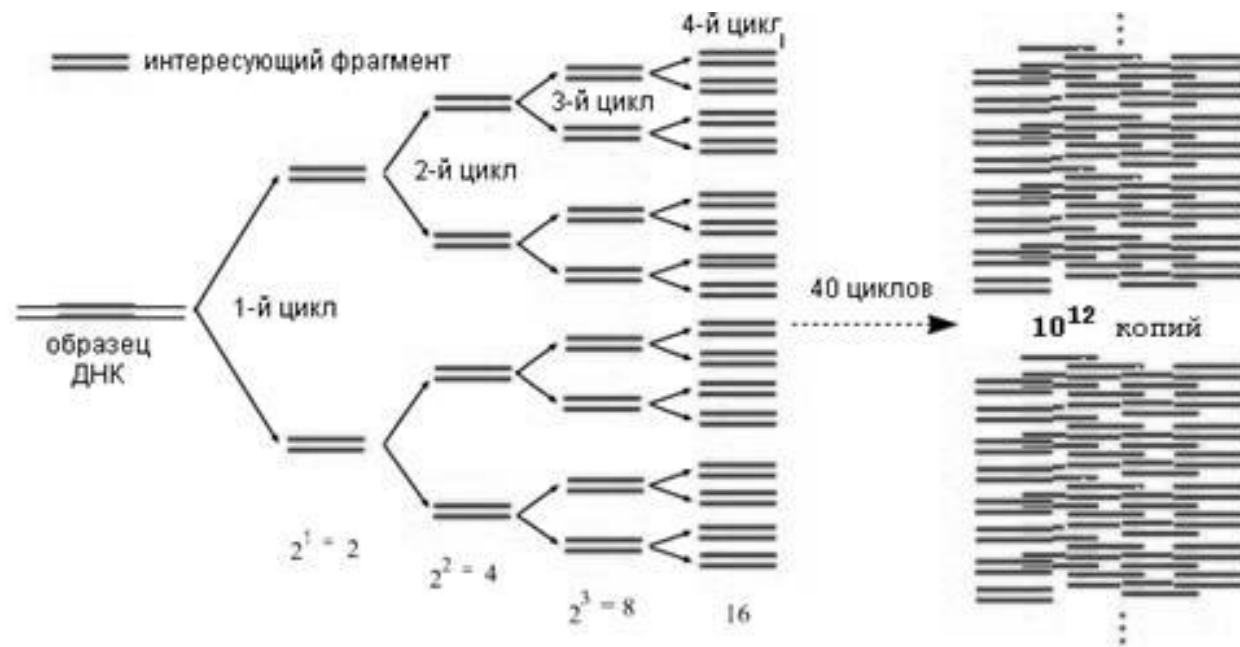
Binaх NOW UAT vs PCR крови при бактериемической пневмонии

TABLE 2. Comparison of results from pneumococcal urine antigen test and blood dual-PCR protocol in the overall study group^a

Patient category	Urine antigen test		Blood PCR protocol		<i>P</i>
	No. tested (<i>n</i> = 279)	No. (%) positive	No. tested (<i>n</i> = 239)	No. (%) positive	
Pneumococcal bacteremia					
Nonpneumonic	21	15 (71.5)	14	5 (35.5)	0.04
With pneumonia	59	51 (86.5)	46	26 (56.5)	<0.001
Combined subtotal	80	66 (82.5)	60	31 (52)	0.0001
Nonbacteremic pneumonia					
Likely pneumococcal	65	16 (24.5)	82	6 (7.5)	0.004
Possibly pneumococcal	35	7 (20)	44	3 (7)	0.08
Combined subtotal	100	23 (23)	126	9 (7)	<0.001
Control	99	2 (2)	53	2 (4)	0.4

^a The study group was comprised of 332 patients, of which 279 had antigen tests and 239 had PCR tests performed.

- Чувствительность Binaх NOW UAT у пациентов с бактериемической пневмококковой пневмонией 88% (95% ДИ 77-95%), ПЦР крови – 53,5% (95% ДИ 40-67%)
- Все пациенты с бактериемической пневмонией и отрицательными ПЦР имели положительный Binaх NOW UAT
- Binaх NOW UAT быстрый, недорогой и чувствительный метод выбора у пациентов с пневмококковой БП



ПЦР сыворотки крови на ДНК
Streptococcus pneumoniae у
пациентов с тяжелой
(бактериемической) пневмонией,
долевым поражением легких

Методы оценки тяжести пневмонии,
прогноза заболевания и ответа на
антибактериальную терапию

Прогностическая шкала CRB-65

Использование шкалы CRB-65 для выбора места лечения при ВП

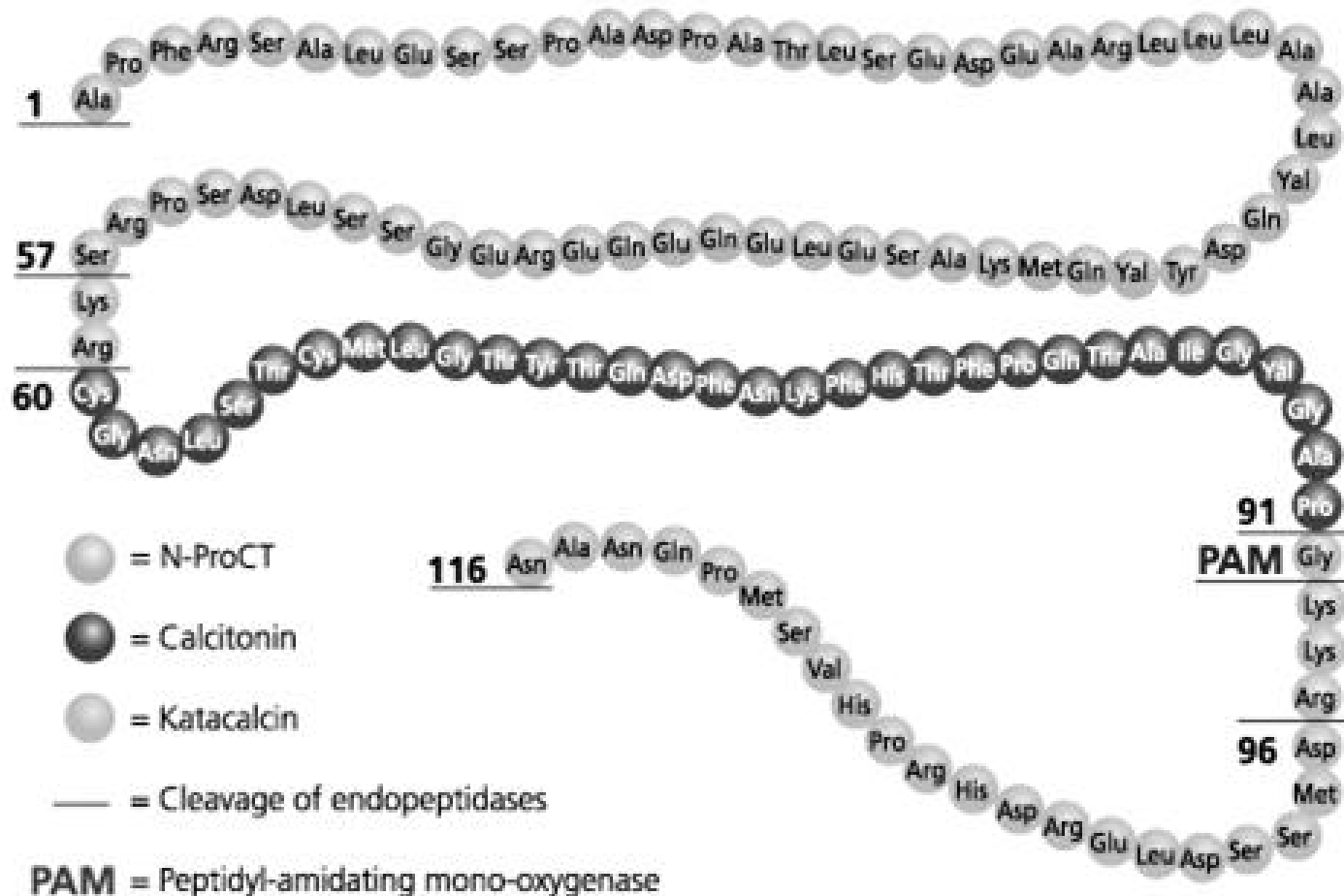


Минимальное число баллов 0, максимальное 4

Добавление двух дополнительных критериев: «S» ($\text{SaO}_2 < 90\%$ при пульсоксиметрии) и «D» (наличие одного или более из заболеваний: ХСН, ХБП, цирроз печени, цереброваскулярное заболевание, активная злокачественная опухоль) увеличивает прогностичность шкалы для пациентов с низким балом по шкале CRB-65 (DS-CRB-65)

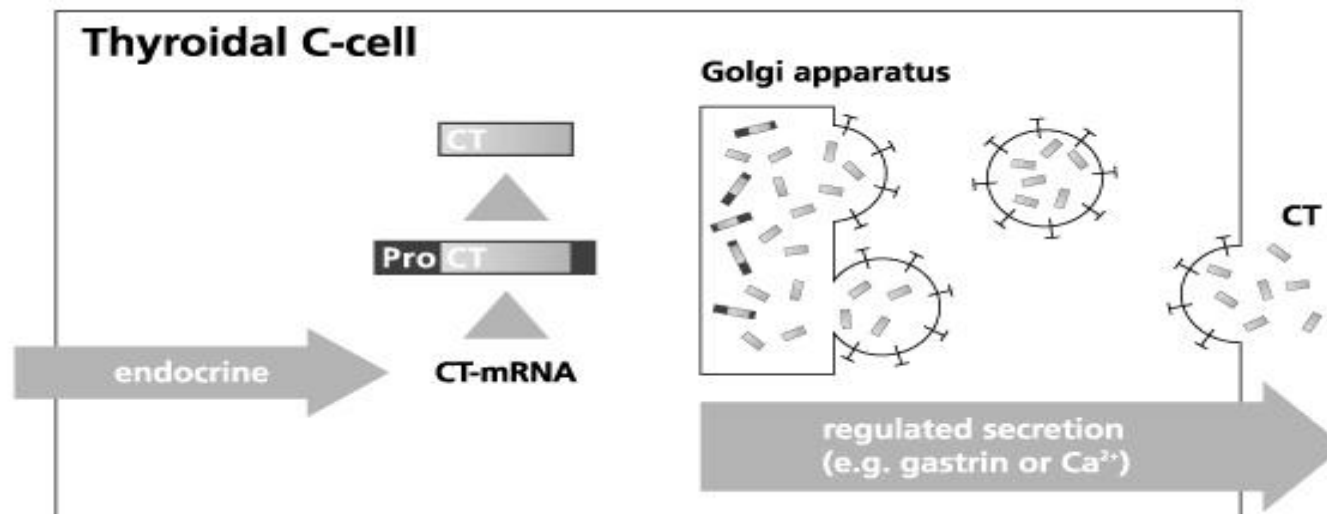
Прокальцитонин

- Пептид из 116 аминокислот
- Предшественник гормона кальцитонина



Метаболизм прокальцитонина в отсутствие инфекции

- Ген синтеза прокальцитонина (CALC-I) активен только в С-клетках щитовидной железы, в меньшей степени – в нейроэндокринных клетках легких
- Не обладает собственной гормональной активностью, почти полностью конвертируется в кальцитонин (в крови определяются следовые количества прокальцитонина - РСТ)
- Кальцитонин накапливается в гранулах аппарата Гольджи, высвобождаясь в кровоток под влиянием определенных стимулов

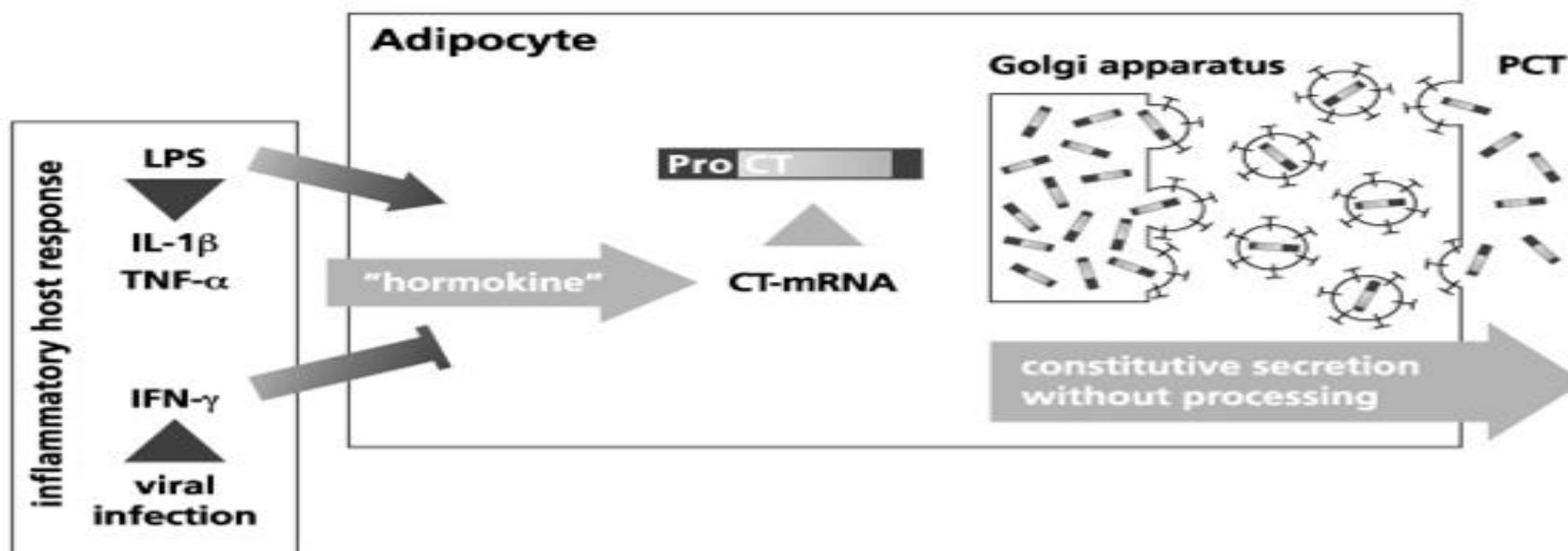


Метаболизм прокальцитонина при сепсисе

- Ген CALC-I активируется также в мононуклеарах периферической крови, в клетках печени, почек, поджелудочной железы, селезенки, надпочечников, толстой кишки и других внутренних органах
- Весь организм – одна громадная эндокринная железа
- Индукторы синтеза РСТ: ЛПС и медиаторы бактериального воспаления (ИЛ- 1β , ФНО- α и ИЛ-6)
- Ингибиторы синтеза РСТ: ИФН- γ (цитокин вирусных инфекций)

Метаболизм прокальцитонина при сепсисе

- Ферменты, конвертирующие РСТ в кальцитонин, вне С-клеток щитовидной железы отсутствуют, поэтому уровень последнего при воспалении не повышается
- РСТ при синтезе вне эндокринных органов сразу высвобождается в системный кровоток, при этом его количество пропорционально тяжести инфекционного процесса



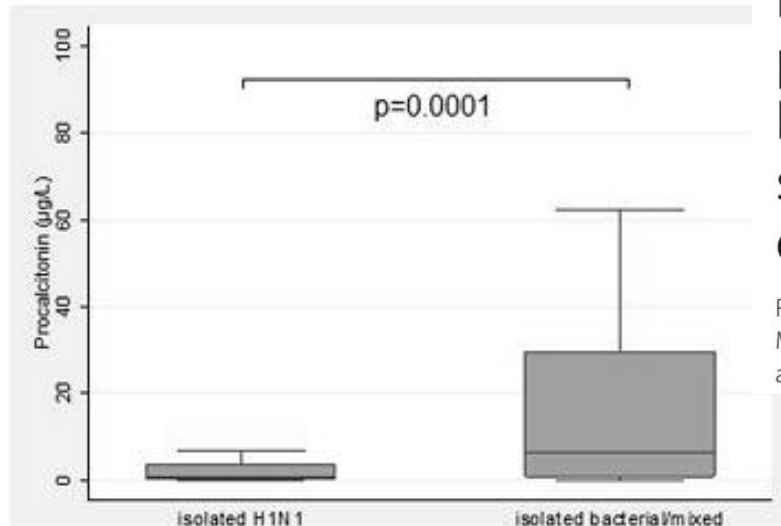
Кинетический профиль РСТ

- Высоко специфичный маркер для системной бактериальной инфекции
- Количество РСТ быстро увеличивается в течение 2-4 часов после воздействия индукторов синтеза, достигая пика через 8-24 ч, и длительно сохраняется весь период активной инфекции
- Вариабельный диапазон плазменных концентраций: от $< 0,05$ нг/мл до 1000 нг/мл
- Короткий период полураспада: около 24 ч независимо от функции почек
- Количество РСТ начинает быстро уменьшаться в случае адекватной АБТ
- РСТ стабилен *in vivo* и *in vitro* (легко и точно измерим в биологических жидкостях)

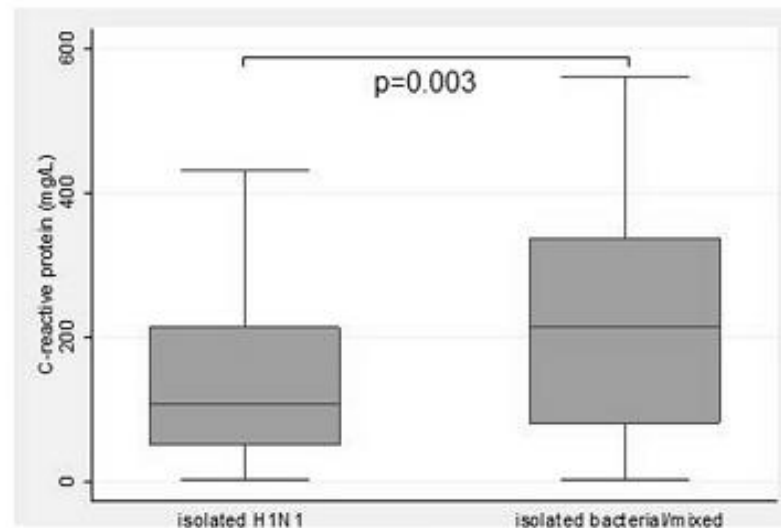
Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis

Pfister et al. *Critical Care* 2014, **18**:R44
<http://ccforum.com/content/18/2/R44>

Roman Pfister^{1*†}, Matthias Kochanek^{2†}, Timo Leygeber¹, Christian Brun-Buisson³, Elise Cuquemelle³, Mariana Benevides Paiva Machado⁴, Enrique Piacentini⁵, Naomi E Hammond^{6,7}, Paul R Ingram^{8,9} and Guido Michels¹



A



B

Figure 2 Procalcitonin and C-reactive protein levels by status of bacterial pneumonia (isolated bacterial or mixed bacterial and H1N1 infection versus isolated H1N1). (A) Procalcitonin. (B) C-reactive protein box representing interquartile range, line subdividing box representing median, whisker span all values within 1.5 interquartile ranges of the nearer quartile.

- Уровень ПКТ в первые 24 ч после госпитализации в ОРИТ был статистически значимо выше у пациентов с бактериальной пневмонией (изолированной или на фоне гриппа H1N1) (медиана 6,2 мкг/л, межквартильный интервал 0,9-20 мкг/л) по сравнению с пациентами с изолированной вирусной H1N1 пневмонией (медиана 0,56 мкг/л межквартильный интервал 0,18-3,33 мкг/л)
- Пограничное значение (cut-off) ПКТ 0,5 мкг/л обладало чувствительностью 80,5% (95% ДИ 73,3-93,5%) для диагностики бактериальной пневмонии

Вероятность бактериальной пневмонии и необходимость в назначении АБТ в зависимости от уровня прокальцитонина

PCT algorithm for patients with respiratory tract infection

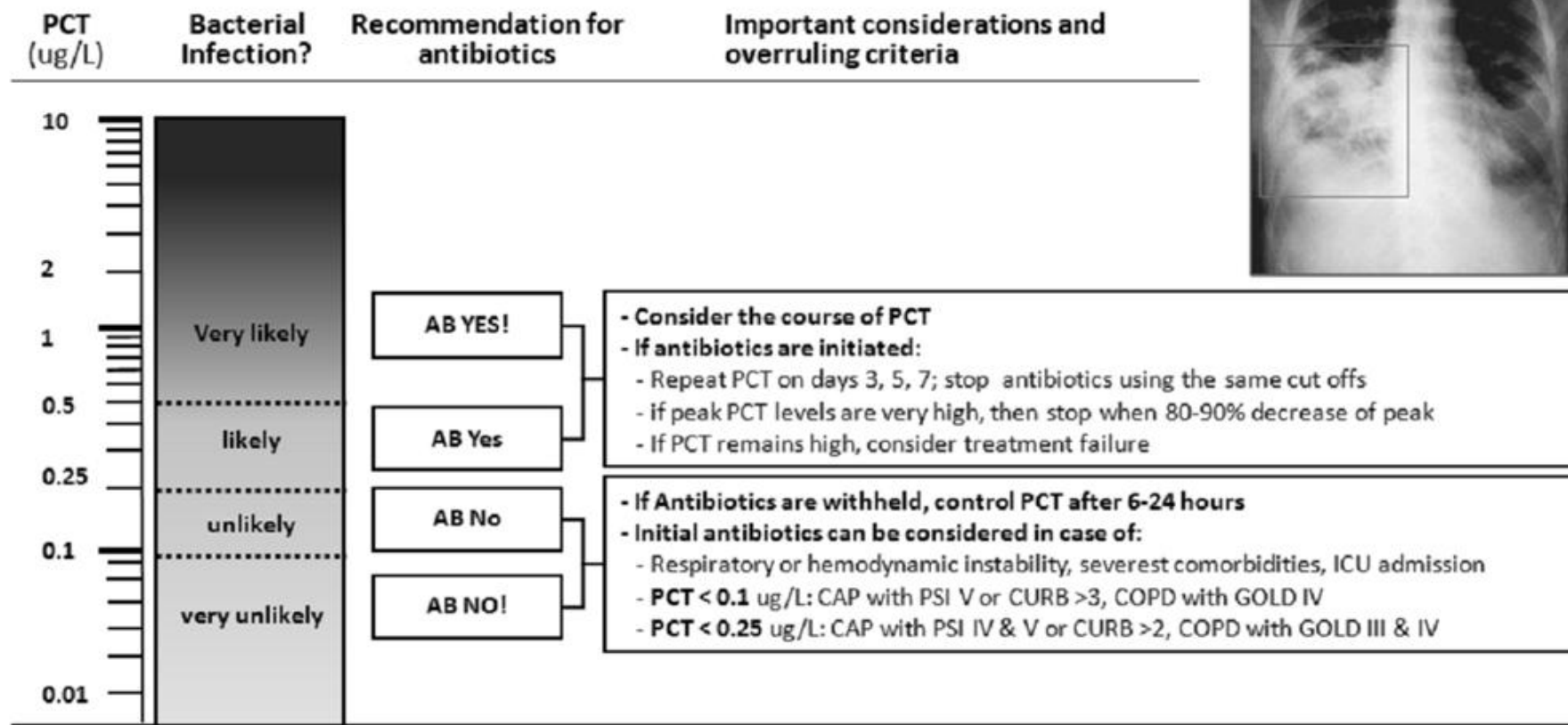


Figure 2 PCT algorithm in patients with respiratory tract infections in the Emergency Department. The clinical algorithm for antibiotic stewardship in patients with respiratory tract infections in the Emergency Department encourages (>0.5 µg/l or >0.25 µg/l) or discourages (<0.1 µg/l or <0.25 µg/l) initiation or continuation of antibiotic therapy more or less based on PCT specific cut-off ranges. Abbreviations: AB, antibiotic; LRTI, lower respiratory tract infection; PCT, procalcitonin; PSI, Pneumonia Severity Score.

Роль этиотропной терапии гриппа у пациентов с вторичными бактериальными осложнениями

- Вирус гриппа – доказанный предрасполагающий фактор к бактериальным пневмониям
- Противовирусная терапия может обладать профилактическим эффектом в отношении развития бактериальной пневмонии либо влиять на тяжесть ее течения в случае развития последней
 - 19/1063 (1,8%) пациентов с верифицированным гриппом, получивших плацебо, развили бактериальную пневмонию, против 9/1350 пациентов, получивших терапию озельтамивиром (0,7%) ($p < 0,02$)

Этиотропная терапия гриппа: показания (1)

- Как можно раньше пациентам с подтвержденным или предполагаемым гриппом, которые:
 - госпитализированы
 - имеют тяжелое, прогрессирующее или осложненное течение заболевания
 - являются группой риска по осложненному течению гриппа

Этиотропная терапия гриппа: показания (2)

- Пациенты группы риска по осложненному течению гриппа:
 - дети до 2 лет
 - взрослые 65 лет и старше
 - пациенты с хроническими заболеваниями:
 - бронхолегочными (включая БА)
 - сердечно-сосудистыми (исключая изолированную АГ)
 - метаболическими (включая сахарный диабет)
 - неврологическими (ДЦП, эпилепсия, инсульт, деменция, миодистрофия и др.)
 - гематологическими (включая серповидно-клеточную анемию)
 - хронической болезнью почек
 - циррозом печени
 - злокачественными новообразованиями

Этиотропная терапия гриппа: показания (3)

- Пациенты группы риска по осложненному течению гриппа:
 - иммунокомпрометированные пациенты (в т.ч. медикаментозная иммуносупрессия, ВИЧ)
 - беременные женщины и родильницы (в течение 2 недель после родов)
 - пациенты моложе 19 лет, длительно получающие антиагрегантную терапию аспирином
 - лица с патологическим ожирением ($\text{ИМТ} \geq 40$)
 - резиденты домов длительного ухода и других интернатов

Современные возможности этиотропной терапии гриппа

ОЗЕЛЬТАМИВИР (ТАМИФЛЮ, ФЛУСТОП)



ЗАНАМИВИР (РЕЛЕНЗА)



Ингибиторы нейраминидазы

Режимы дозирования озельтамивира

	Лечение (5 дней)	Профилактика (10 дней)
Взрослые	75 мг X 2 раза/д	75 мг X 1 раз/д
Дети ≥ 12 мес		
≤ 15 кг	30 мг X 2 раза/д	30 мг X 1 раз/д
15-23 кг	45 мг X 2 раза/д	45 мг X 1 раз/д
23-40 кг	60 мг X 2 раза/д	60 мг X 1 раз/д
> 40 кг	75 мг X 2 раза/д	75 мг X 1 раз/д
Дети 3-12 мес	3 мг/кг X 2 раза/д	3 мг/кг X 1 раз/д
Дети < 3 мес	3 мг/кг X 2 раза/д	Нет данных

Сроки назначения этиотропной терапии

- оптимально - чем раньше – тем лучше
- наиболее эффективно - в первые 36-48 ч от момента начала заболевания
- в любые сроки пациентам с прогрессирующим, тяжелым, осложненным течением гриппа
- в любые сроки пациентам из групп риска по осложненному течению гриппа

Antiviral Therapy and Outcomes of Patients with Pneumonia Caused by Influenza A Pandemic (H1N1)

Virus

Citation: Yang S-g, Cao B, Liang L-r, Li X-l, Xiao Y-h, et al. (2012) Antiviral Therapy and Outcomes of Patients with Pneumonia Caused by Influenza A Pandemic (H1N1) Virus. PLoS ONE 7(1): e29652. doi:10.1371/journal.pone.0029652

Shi-gui Yang^{1*}, Bin Cao^{2*}, Li-rong Liang², Xiao-li Li², Yong-hong Xiao¹, Zhi-xin Cao², Hong-yu Jia¹, Hong-jie Yu³, Zhen Xu³, Li Gu², Yi-da Yang¹, Yu Chen¹, Wei-bo Du¹, Xi-xin Yan⁴, Zong-an Liang⁵, Wei

- 920 взрослых и 541 ребенок с подтвержденной пневмонией, вызванной гриппом H1N1pdm09, не получавшие ГКС
- Внутригоспитальная летальность у взрослых:
 - 18,2% - отсутствие противовирусной терапии
 - 2,9% - озельтамивир ранее 48 ч от первых симптомов
 - 4,6% - озельтамивир со 2 по 5 дни от первых симптомов
 - 4,9% - озельтамивир позже 5 дня от первых симптомов
- Назначение озельтамивира снижало риск летального исхода на 92,1%, 88,0% и 83,5% у пациентов мужского пола, ≥ 14 лет и с базовым уровнем $PaO_2/FiO_2 < 200$, соответственно.

Этиотропная терапия гриппа у беременных женщин

- Беременные с гриппом, особенно в 3 триместре, в 5-8 раз чаще нуждаются в госпитализациях по сравнению с больными гриппом небеременными женщинами

Dodds et al. CMAJ 2007; 176: 463

- По данным CDC с апреля по август 2009 г. летальность среди беременных с гриппом H1N1pdm09 – 3,8% (30/788)
- Частота летального исхода:
 - I триместр – 7,1%
 - II триместр – 26,8%
 - III триместр – 64,3%

Siston et al. JAMA 2010; 303: 1517

- Среди беременных, перенесших грипп, статистически значимо чаще отмечаются мертворождения и перинатальная смертность, преждевременные роды, осложненное течение беременности и родов

Pierce et al. BMJ 2011; 342: d3214

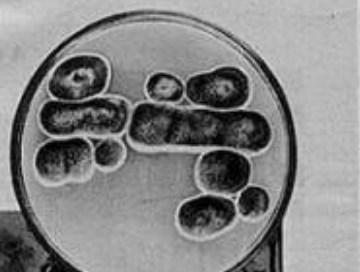
Этиотропная терапия гриппа у беременных женщин

- Всем беременным женщинам с гриппом в любом триместре беременности показано назначение этиотропной терапии как можно раньше от дебюта заболевания
- Препарат выбора – озельтамивир, режим дозирования стандартный
- Использование занамивира должно быть ограничено на поздних сроках беременности из-за имеющихся нарушений экскурсии диафрагмы и трудностей осуществления адекватной ингаляции

Aoki et al. J Infect Dis Med Microbiol 2012; 23:e79

Louie et al. N Engl J Med 2010; 362:27

Thanks to PENICILLIN ...He Will Come Home!



FROM ORDINARY
MOLD—

*the Greatest Healing
Agent of this War!*

On the gaudy, green-and-yellow mold above, called *Penicillium notatum* in the laboratory, grows the miraculous substance first discovered by Professor Alexander Fleming in 1928. Named penicillin by its discoverer, it is the most potent weapon ever developed against many of the deadliest infections known to man. Because research on molds was already a part of Schenley enterprise, Schenley Laboratories were well able to meet the problem of large-scale production of penicillin, when the great need for it arose.

When the thunderous battles of this war have subsided to pages of silent history book, the greatest news event of World War II may well be the development—not of some vicious secret weapon that destroys—but of a savior lives. That weapon, of course, is penicillin.

Every day, penicillin is performing some unbelievable act of healing on the battlefield. Thousands of men will return home who otherwise would not have. Better still, more and more of this precious drug is now available use.... to save the lives of patients of every age.

A year ago, production of penicillin was difficult, costly. Today, the devised methods of mass-production, in use by Schenley Laboratories, Inc. and other firms designated by the government to make penicillin, it is available in increasing quantity, at progressively lower cost.

Listen to "THE DOCTOR FIGHTS" starring RAYMOND MASSEY, Tuesday evenings, 8-9 P.M. See your paper for time and station.

SCHENLEY LABORATORIES, INC.

Kalamazoo, Michigan
Producers of PENICILLIN-Schenley

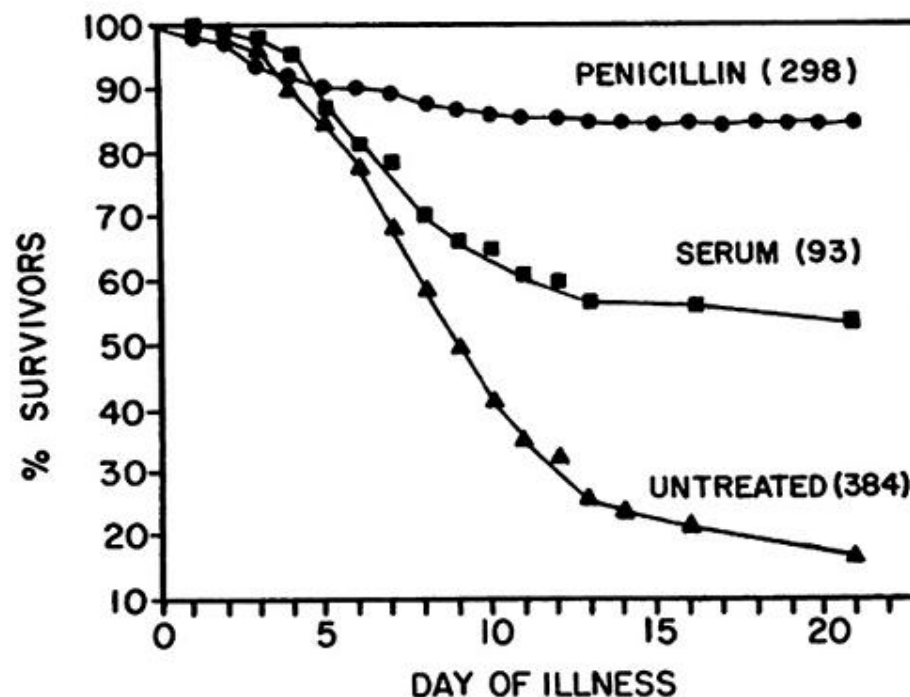


Figure 1 Effect of therapy in % survival in pneumococcal bacteremia. Numbers in parentheses indicate number of patients in each treatment category. Data for untreated and serum-treated patients derived from studies published in pre-antibiotic era. (Reproduced with permission from Austrian R, Gold J. Pneumococcal bacteremia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964; 60:759-776).

Основные вопросы терапии ВБП

- ☐ Как быстро следует назначить антибактериальную терапию?
- ☐ Какой (какие) антибиотики следует выбрать?
- ☐ Назначить один антибиотик или комбинацию антибиотиков?
- ☐ Какие антибиотики достоверно увеличивают выживаемость тяжелых пациентов с пневмонией?
- ☐ Оказывают ли патогенетические средства существенное влияние на выживаемость пациентов с пневмонией?
- ☐ Как долго следует лечить пациента с тяжелой пневмонией?

Основные вопросы терапии ВБП

- ☐ Как быстро следует назначить антибактериальную терапию?
- ☐ Какой (какие) антибиотики следует выбрать?
- ☐ Назначить один антибиотик или комбинацию антибиотиков?
- ☐ Какие антибиотики достоверно увеличивают выживаемость тяжелых пациентов с пневмонией?
- ☐ Оказывают ли патогенетические средства существенное влияние на выживаемость пациентов с пневмонией?
- ☐ Как долго следует лечить пациента с тяжелой пневмонией?

Предикторы летальности

- Испания, 2003-2007 г.г.
- 125 взрослых пациентов с пневмококковой БП

Предиктор	aHR	95% CI	p
Независимые факторы внутригоспитальной летальности			
Тяжелый сепсис или септический шок при поступлении	5,06	1,63-15,71	0,005
1 доза адекватного АБ ≥ 4 ч	2,62	1,06-6,45	0,037
Независимые факторы 90-дневной летальности			
Индекс коморбидности Чарльсона	1,17	1,02-1,34	0,023
Тяжелый сепсис или септический шок при поступлении	3,03	1,22-7,51	0,016
1 доза адекватного АБ ≥ 4 ч	2,21	1,01-4,86	0,048

Этиотропная терапия бактериемических пневмоний

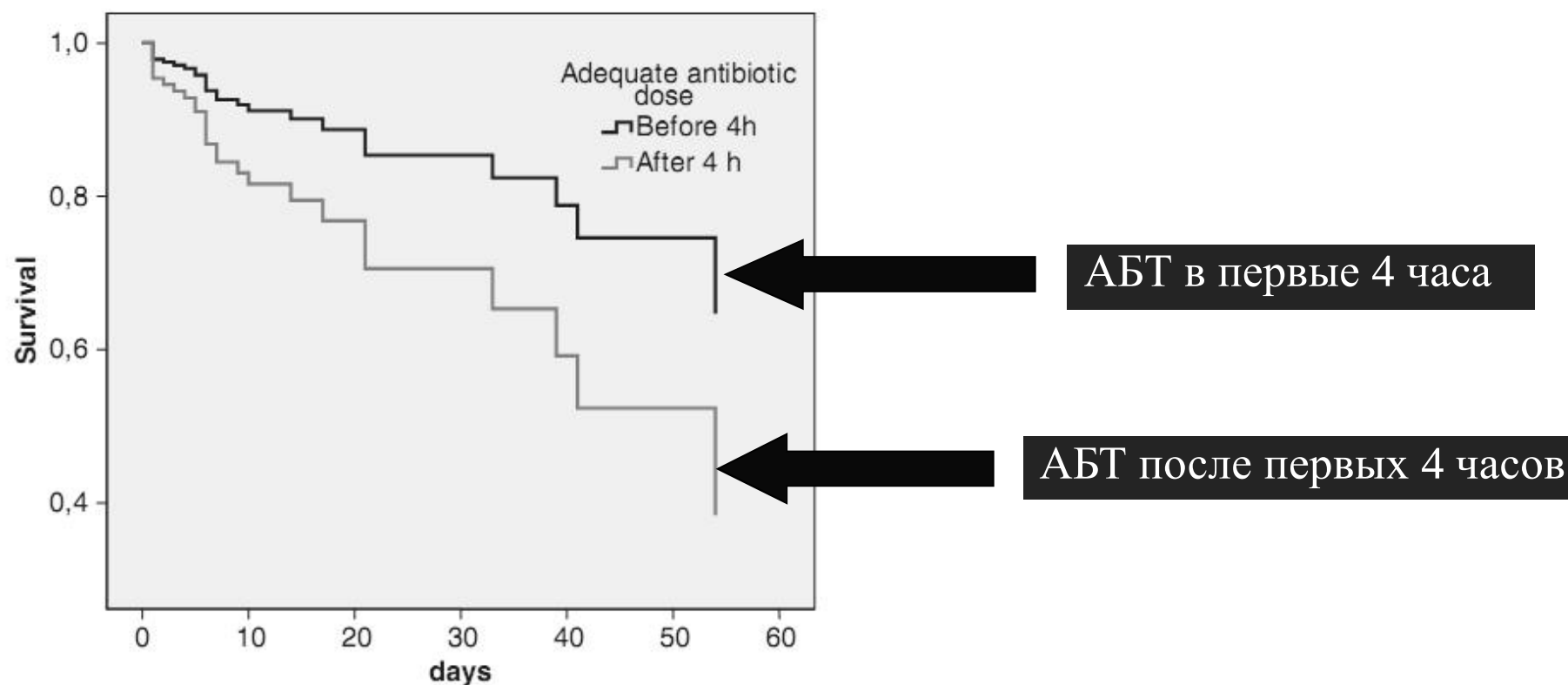
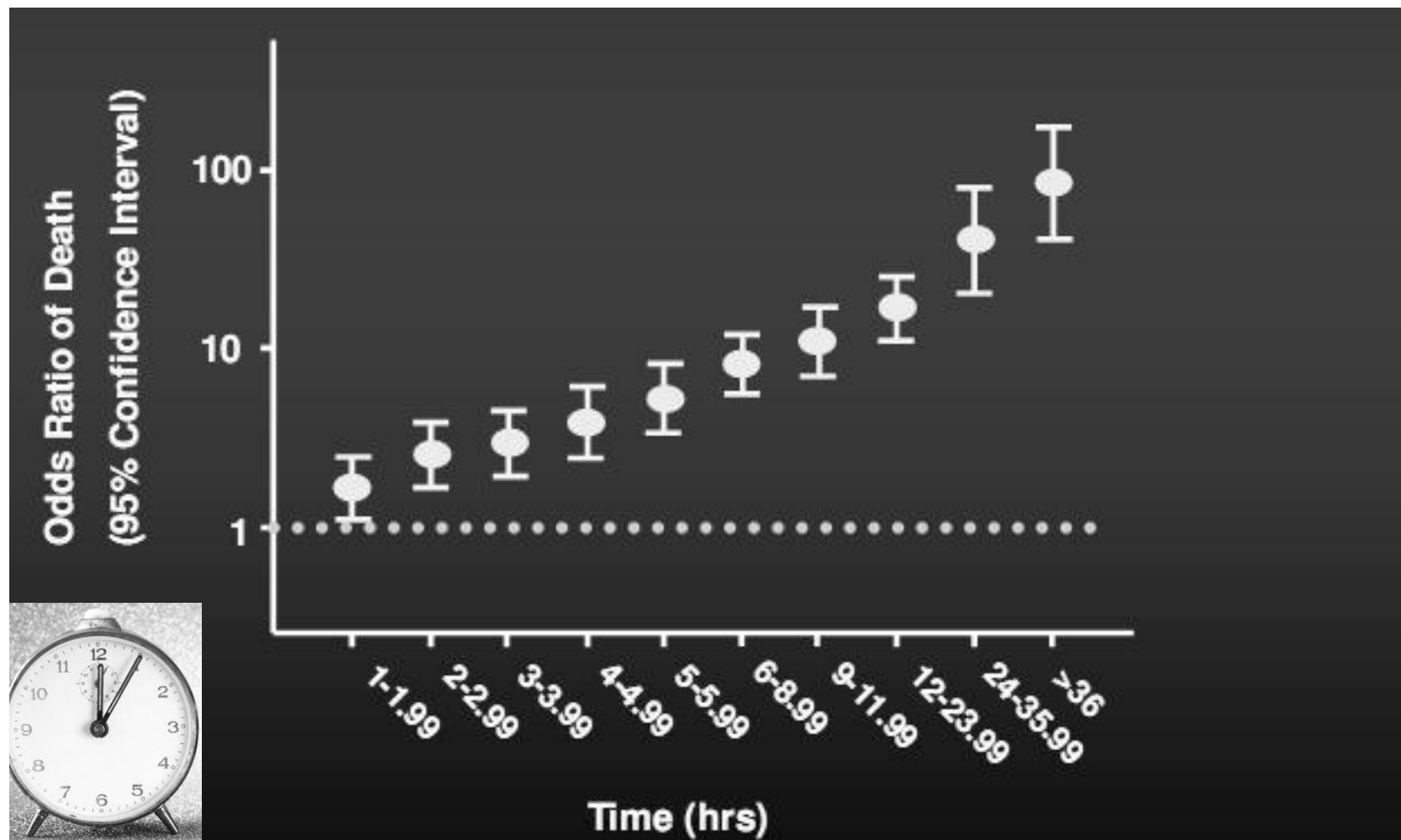


Figure 1. Cumulative survival of patients who received adequate antibiotic therapy within the first 4 h of hospital admission compared with patients who received the first adequate antibiotic after 4 h.

Каждый час отсрочки назначения адекватной
АБТ при тяжелом сепсисе / септическом шоке
увеличивает летальность на 8%



Основные вопросы терапии ВБП

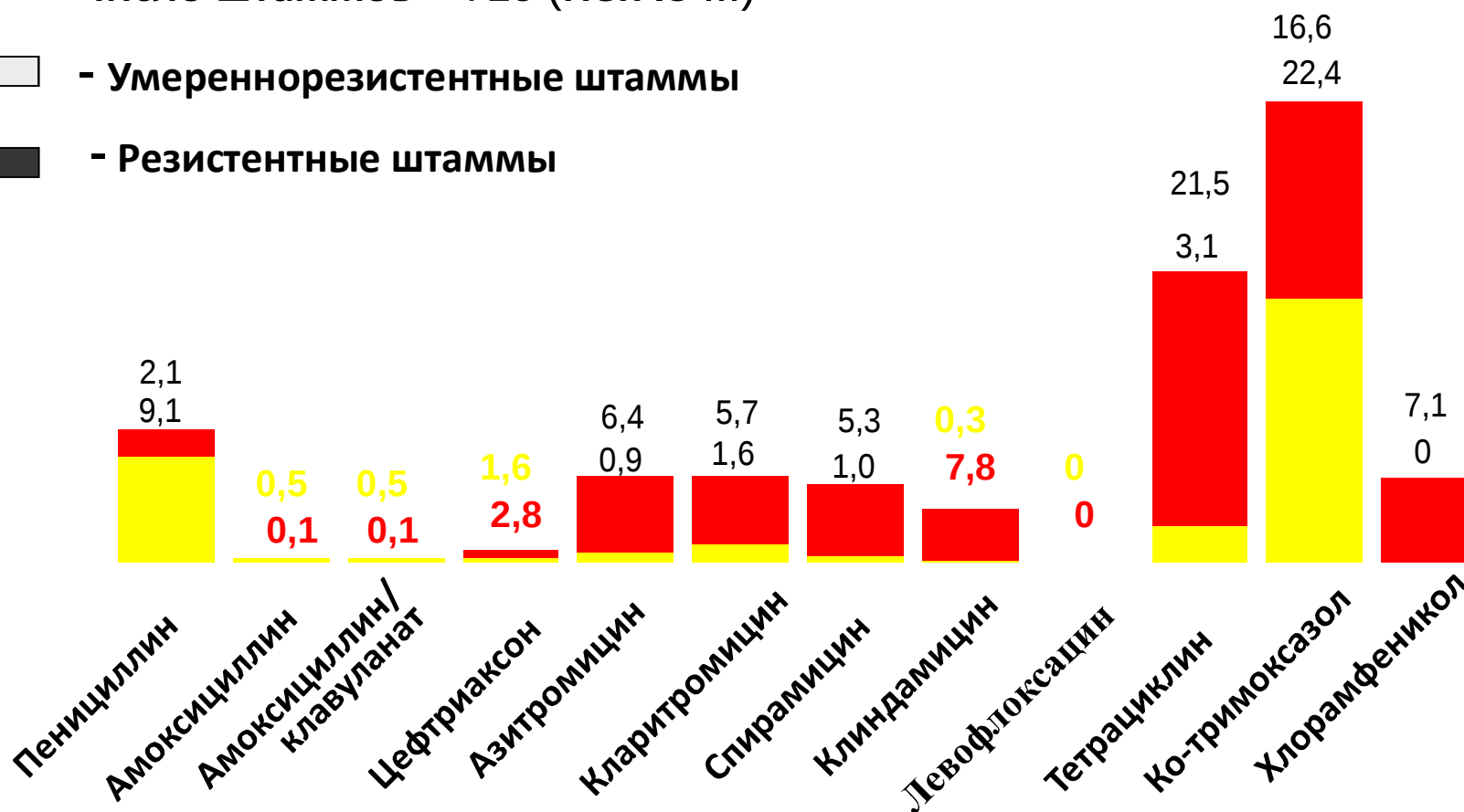
- ☐ Как быстро следует назначить антибактериальную терапию?
- ☐ Какой (какие) антибиотики следует выбрать?
- ☐ Назначить один антибиотик или комбинацию антибиотиков?
- ☐ Какие антибиотики достоверно увеличивают выживаемость тяжелых пациентов с пневмонией?
- ☐ Оказывают ли патогенетические средства существенное влияние на выживаемость пациентов с пневмонией?
- ☐ Как долго следует лечить пациента с тяжелой пневмонией?

Частота (%) умереннорезистентных и резистентных *S. pneumoniae* (2007-2009 гг.)

Число штаммов – 715 (ПегАС-III)

□ - Умереннорезистентные штаммы

■ - Резистентные штаммы



Частота (%) умеренно резистентных и резистентных *H.influenzae*



Эмпирическая терапия тяжелых пневмоний у госпитализированных пациентов с гриппом

Бета-лактамы :

амоксициллин/клавуланат

ЦС III поколения без антисинегнойной активности

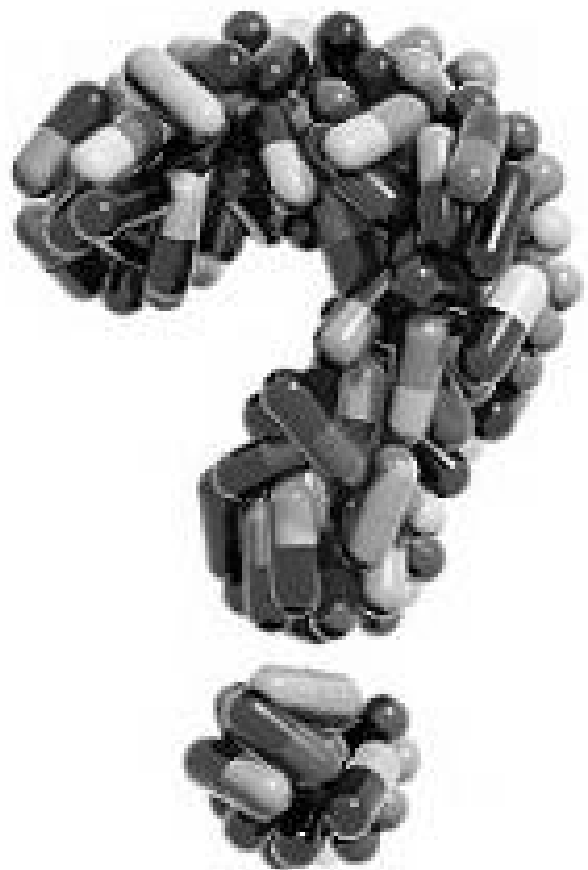
ЦС IV поколения

эртапенем (дориценем, имипенем, меропенем при подозрении на *P.aeruginosa*, *A.baumannii*)

+ кларитромицин / азитромицин

ИЛИ

+ левофлоксацин / моксифлоксацин



Когда необходимы
«новые» / «лучшие» /
«дорогие»
антибиотики при
внебольничной
пневмонии?

Тигециклин

- представитель глицилциклинов, дериват миноциклина
- бактериостатический концентрационно-зависимый антибиотик
- активен в отношении ряда Гр+, Гр- МО и анаэробов:
 - Staphylococcus spp., включая MRSA
 - Enterococcus spp., включая VRE
 - K.pneumoniae, E.coli, Enterobacter spp., включая БЛРС+
 - Acinetobacter baumannii (иногда карбапенем-R)
 - Анаэробы (в т.ч. Bacteroides fragilis)
- **не активен в отношении Pseudomonas aeruginosa!**
- показания к применению:
 - осложненная инфекция мягких тканей
 - осложненная интраабдоминальная инфекция
 - внебольничная пневмония (особенно при невозможности исключить пневмонию, ассоциированную с оказанием медицинской помощи)

Clinical efficacy of tigecycline used as monotherapy or in combination regimens for complicated infections with documented involvement of multiresistant bacteria

W. R. Heizmann · P.-A. Löschmann · C. Eckmann ·
C. von Eiff · K.-F. Bodmann · C. Petrik

Infection

DOI 10.1007/s15010-014-0691-4

Table 5 Treatment success rates (cure + improvement) in patients with multiresistant pathogens by drug-resistance phenotype (patients with evaluable treatment outcome; $n = 215$)

Treatment success % (n/N)	Patients with documented MRB infection			
	Any MRB	VRE	MRSA	ESBL
Total MRB population	91.6 % (197/215)	97.6 % (41/42)	90.2 % (120/132)	91.0 % (61/67)
Intraabdominal infection (cIAI)	91.4 % (64/70)	96.3 % (26/27)	89.5 % (17/19)	91.4 % (32/35)
Skin and soft tissue infection (cSSTI)	94.5 % (52/55)	100 % (3/3)	94.0 % (47/50)	100 % (4/4)
Diabetic foot infection (DFI)	83.3 % (25/30)	—(0/0)	83.3 % (25/30)	66.6 % (2/3)
Community-acquired pneumonia (CAP)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (11/11)	100 % (5/5)
Hospital-acquired pneumonia (HAP)	86.7 % (26/30)	—(0/0)	85.7 % (18/21)	88.8 % (8/9)
Blood stream infection (BSI)	100 % (22/22)	100 % (4/4)	100 % (15/15)	100 % (8/8)
Multiple-site infection (MSI)	81.5 % (22/27)	100 % (4/4)	76.5 % (13/17)	83.3 % (10/12)

Patients could have more than one MRB

- 215 тяжелых пациентов с разнообразными инфекциями, вызванными мультирезистентными патогенами, в стационарах Германии, проспективное исследование
- **Тигециклин высокоэффективен даже у пациентов с тяжелыми мультирезистентными инфекциями**

Randomized Phase 2 Trial To Evaluate the Clinical Efficacy of Two High-Dosage Tigecycline Regimens versus Imipenem-Cilastatin for Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 1756–1762

April 2013 Volume 57 Number 4

Julio Ramirez,^a Nathalie Dartois,^b Hassan Gandjini,^{b*} Jean Li Yan,^c Joan Korth-Bradley,^c Paul C. McGovern^c

University of Louisville, Louisville, Kentucky, USA^a; Pfizer Inc., Paris, France^b; Pfizer Inc., Collegeville, Pennsylvania, USA^c

Сравнение двух высокодозных режимов терапии тигециклином (150 мг/75 мг каждые 12 ч и 200 мг/100 мг каждые 12 ч) с имипенемом/циластатином при лечении нозокомиальной пневмонии

TABLE 2 Clinical response at test of cure in the clinically evaluable (primary-outcome), clinical modified intention to treat (secondary-outcome), and microbiologically evaluable (secondary-outcome) populations^a

Parameter	Tigecycline (75 mg)	Tigecycline (100 mg)	Imipenem/cilastatin
CE population			
Subjects, <i>n</i>	23	20	24
Cure, <i>n</i> (%)	16 (69.6)	17 (85.0)	18 (75.0)
Difference ^b (70% CI)	−5.4 (−21.6, 10.9)	10.0 (−6.1, 24.8)	N/A
c-mITT population			
Subjects, <i>n</i>	36	35	34
Cure, <i>n</i> (%)	19 (52.8)	25 (71.4)	18 (52.9)
Difference ^b (70% CI)	−0.2 (−14.3, 14.0)	18.5 (4.3, 31.8)	N/A

МПК ≤ 0,25 мг/л – стандартный режим: 100 мг/50 мг каждые 12 ч
МПК 0,5 или 1 мг/л – высокодозный режим: 200 мг / 100 мг каждые 12 ч
В настоящее время лучше использовать тигециклин в составе комбинированной антибактериальной терапии

Ramirez, et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2013; 57:1756

High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria

De Pascale *et al. Critical Care* 2014, **18**:R90
<http://ccforum.com/content/18/3/R90>

Gennaro De Pascale^{1*}, Luca Montini¹, Mariano Alberto Pennisi¹, Valentina Bernini¹, Riccardo Maviglia¹, Giuseppe Bello¹, Teresa Spanu³, Mario Tumbarello² and Massimo Antonelli¹

- 54 пациента – тигециклин в стандартной суточной дозе (50 мг каждые 12 ч) vs 46 пациентов – тигециклин в высокой суточной дозе (100 мг каждые 12 ч)
- превалирующие патогены – карбапенем-Р *A.baumannii* и *K.pneumoniae*
- ни одного случая отмены высокодозной терапии тигециклином из-за развития побочных эффектов

Table 3 Logistic regression analysis of factors associated with clinical cure in 63 patients with ventilator-associated pneumonia

Variable	Multivariate analysis		
	Odds ratio	95% CI	P-value
SOFA score at infection occurrence	0.66	0.51, 0.87	0.003
Initial inadequate treatment	0.18	0.05, 0.68	0.01
High-dose tigecycline group	6.25	1.59, 24.57	0.009

SOFA, sequential organ failure assessment.

Тигециклин хорошо переносится даже при использовании высоких суточных доз и ассоциирован с лучшим клиническим исходом у пациентов с ВАП

Linezolid Has Unique Immunomodulatory Effects in Post-Influenza Community Acquired MRSA Pneumonia

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0114574 January 30, 2015

Urvashi Bhan^{1*}, Amy B. Podsiad¹, Melissa A. Kovach¹, Megan N. Ballinger², Venkateshwar Keshamouni¹, Theodore J. Standiford¹

- экспериментальное исследование in vivo
- инфицирование мышей гриппом A/H1N1, на 7-ой день – внебольничным вариантом MRSA
- начало АБТ плацебо, ванкомицином или линезолидом через 6 часов после инфицирования MRSA; оценка эффекта через 24 часа
- линезолид в сравнении с ванкомицином достоверно уменьшал:
 - число нейтрофилов и уровни хемокинов и провоспалительных цитокинов (КС, MIP-2, IFN- γ , TNF- α , IL-1b) в бронхоальвеолярной жидкости
 - уровень лейкоцидина Пантон-Валентина в экссудате альвеол
 - степень повреждения паренхимы легких

Основные вопросы терапии ВБП

- ☐ Как быстро следует назначить антибактериальную терапию?
- ☐ Какой (какие) антибиотики следует выбрать?
- ☐ Назначить один антибиотик или комбинацию антибиотиков?
- ☐ Какие антибиотики достоверно увеличивают выживаемость тяжелых пациентов с пневмонией?
- ☐ Оказывают ли патогенетические средства существенное влияние на выживаемость пациентов с пневмонией?
- ☐ Как долго следует лечить пациента с тяжелой пневмонией?

Монотерапия vs комбинация АБ

Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia

Pontus Naucler,^{1,2} Jessica Darenberg,³ Eva Morfeldt,³ Åke Örtqvist,^{4,5}
Birgitta Henriques Normark^{1,3,6} Naucler P, et al. *Thorax* 2013;**68**:571–579

Table 3 Thirty-day mortality risk according to initial monotherapy versus combination antibiotic treatment in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia*

	No of patients (column %)	No of deaths (row %)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR† (95% CI)
β-lactam iv+aminoglycoside	242 (15.3)	31 (12.8)	1.43 (0.93 to 2.20)	1.95 (1.16 to 3.27)
β-lactam iv+macrolide	26 (1.6)	0 (0)	0.27 (0 to 1.52)‡	N/A
β-lactam iv+quinolone	31 (2.0)	1 (3.2)	0.33 (0.04 to 2.41)	0.93 (0.11 to 7.78)
β-lactam iv+macrolide/quinolone	57 (3.6)	1 (1.8)	0.17 (0.02 to 1.27)	0.24 (0.03 to 2.07)
β-lactam iv+other antibiotics	30 (1.9)	2 (6.7)	0.70 (0.16 to 2.97)	0.60 (0.07 to 5.03)
β-lactam iv only	1098 (69.5)	102 (9.3)	1.00 (ref)	1.00 (ref)

Анализ всей когорты: статистически значимых различий в летальности между монотерапией бета-лактамами и комбинированной терапией не выявлено

Анализ только пациентов ОРИТ: комбинированная терапия бета-лактамом + макролидом/ФХ сопровождалась меньшей летальностью, однако анализируемые группы не были полностью сопоставимы

Комбинированная или монотерапия?

- Госпитализированные пациенты
 - Среднетяжелая пневмония – монотерапия респираторным ФХ или комбинированная терапия
 - Тяжелая внебольничная пневмония – комбинированная АБТ
 - Бактериемическая пневмококковая пневмония – комбинированная АБТ
 - Внебольничная пневмония с шоком - комбинированная АБТ
 - Необходимость ИВЛ - комбинированная АБТ

Основные вопросы терапии ВБП

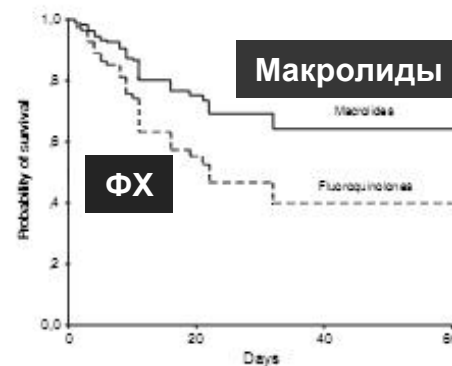
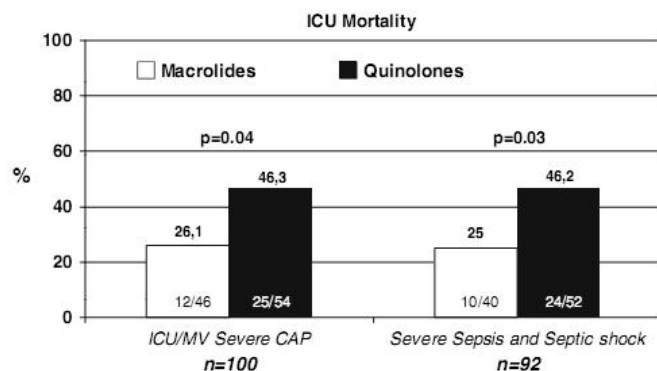
- ☐ Как быстро следует назначить антибактериальную терапию?
- ☐ Какой (какие) антибиотики следует выбрать?
- ☐ Назначить один антибиотик или комбинацию антибиотиков?
- ☐ Какие антибиотики достоверно увеличивают выживаемость тяжелых пациентов с пневмонией?
- ☐ Оказывают ли патогенетические средства существенное влияние на выживаемость пациентов с пневмонией?
- ☐ Как долго следует лечить пациента с тяжелой пневмонией?

Использование макролидов в составе комбинированной АБТ тяжелой внебольничной БП

- 30-ти дневная летальность 20,3%, 90 дневная 24,5%
- в мультифакторном анализе использование макролидов – независимый фактор, ассоциированный с уменьшением 30-ти дневной (ОР 0,3, 95% ДИ 0,2-0,7) и 90 дневной (ОР 0,3, 95% ДИ 0,2-0,6) летальности, в том числе в группе пациентов с бактериемией, вызванной макролид-Р возбудителем
- предполагаемая причина полученных данных – иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект макролидов

Использование макролидов в составе комбинированной АБТ тяжелой внебольничной БП улучшает выживаемость

- проспективное обсервационное исследование, 27 ОРИТ 9 стран Европы, 218 пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией на ИВЛ
- у 75,7% - тяжелый сепсис и септический шок
- летальность в ОРИТ – 37,6%
- регрессионный анализ Кокса: использование макролидов ассоциировано с меньшей летальностью (ОР 0,48, 95% ДИ 0,23-0,97) по сравнению с фторхинолонами, в том числе в отдельном анализе у пациентов с тяжелым сепсисом и СШ



Основные вопросы терапии ВБП

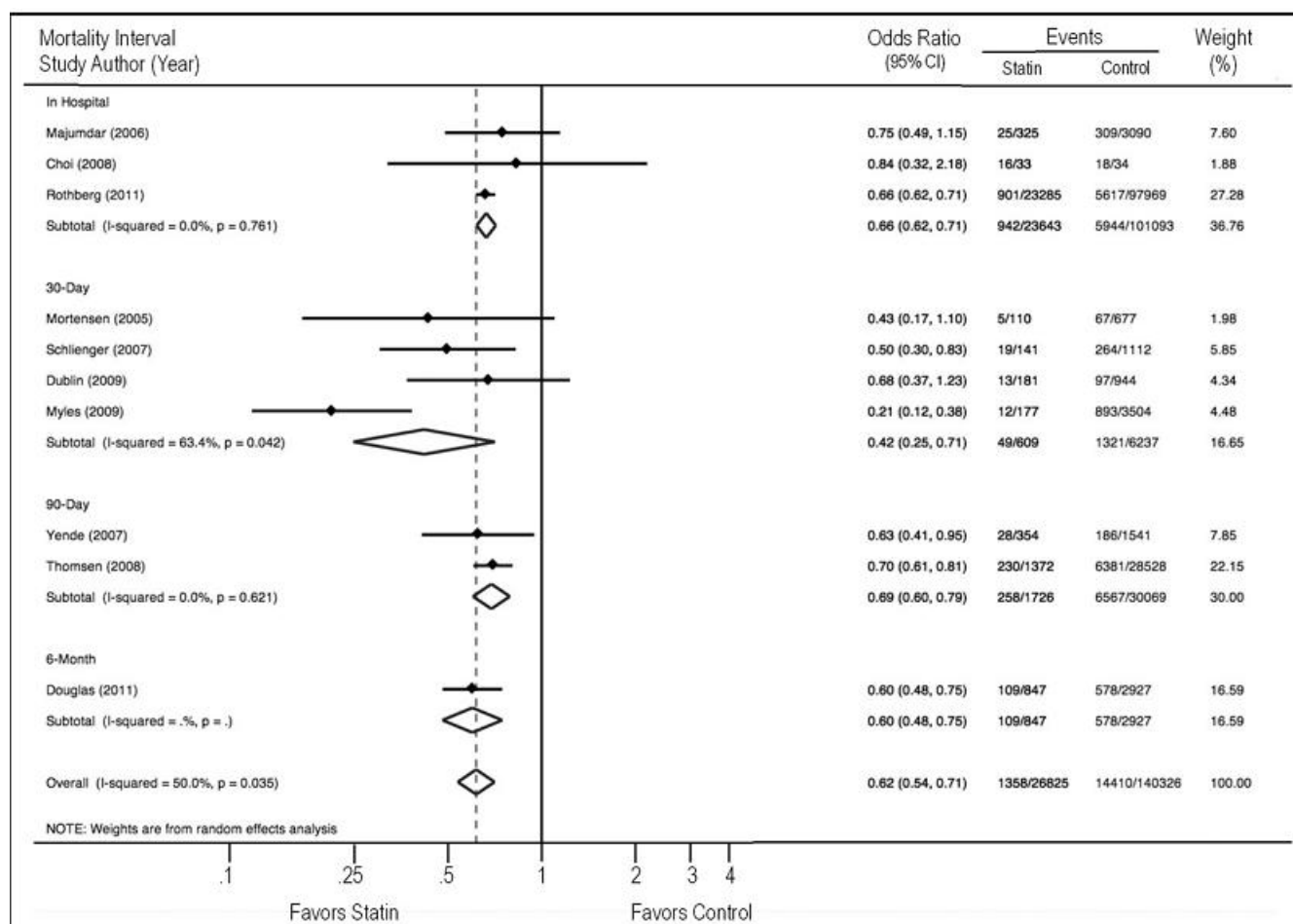
- ☐ Как быстро следует назначить антибактериальную терапию?
- ☐ Какой (какие) антибиотики следует выбрать?
- ☐ Назначить один антибиотик или комбинацию антибиотиков?
- ☐ Какие антибиотики достоверно увеличивают выживаемость тяжелых пациентов с пневмонией?
- ☐ Оказывают ли патогенетические средства существенное влияние на выживаемость пациентов с пневмонией?
- ☐ Как долго следует лечить пациента с тяжелой пневмонией?

Статины и внебольничная пневмония

Is Statin Use Associated with Reduced Mortality After Pneumonia? A Systematic Review and Meta-analysis

The American Journal of Medicine (2012) 125, 1111-1123

Vineet Chopra, MD, MSc,^a Mary A.M. Rogers, PhD,^a Michael Buist, BA,^a Sushant Govindan, MD,^a
Peter K. Lindenauer, MD, MSc,^b Sanjay Saint, MD, MPH,^{a,c} Scott A. Flanders, MD^a



13 исследований,
254.950
пациентов с
внебольничной
пневмонией.
Пациенты,
принимающие
статины, и
пациенты, их не
получающие

Статины и внебольничная пневмония

Is Statin Use Associated with Reduced Mortality After Pneumonia? A Systematic Review and Meta-analysis

The American Journal of Medicine (2012) 125, 1111-1123

Vineet Chopra, MD, MSc,^a Mary A.M. Rogers, PhD,^a Michael Buist, BA,^a Sushant Govindan, MD,^a
Peter K. Lindenauer, MD, MSc,^b Sanjay Saint, MD, MPH,^{a,c} Scott A. Flanders, MD^a

Использование статинов у пациентов с ВП было ассоциировано с меньшей летальностью (ОШ 0,62, 95% ДИ 0,54-0,71), в том числе при учете ряда потенциальных конфаундеров

Эффект был менее выражен в проспективных исследованиях и в группах тяжелых пациентов

Статины при ВБП показаны как дополнительная терапия у пожилых пациентов с хронической сердечно-сосудистой патологией либо в случае наличия других показаний для их назначения

Необходимы РКИ адекватного дизайна для уточнения дальнейшей роли статинов в лечении тяжелой ВБП

Corrales-Medina, et al. Journal of Infection 2012; 63: 187

Sibila, et al. Infect Dis Clin N Am 2013; 27:133

Статины и внебольничная пневмония

BMJ Open The effect of simvastatin on inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Viasus D, *et al. BMJ Open* 2015;**4**:e006251. doi:10.1136/bmjopen-2014-006251

Diego Viasus,^{1,2} Carolina Garcia-Vidal,² Antonella F Simonetti,² Jordi Dorca,^{3,4} Ferran Llopis,^{4,5} Mariona Mestre,⁶ Francisco Morandeira-Rego,⁶ Jordi Carratalà^{2,5}

- Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование
- 34 пациента: 19 – симвастатин 20 мг/сут, 15 – плацебо в течение 4 дней
- Не отмечено статистически значимых различий во времени до стабилизации клинического состояния, частоте осложнений, уровнях провоспалительных маркеров (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНОα) в двух группах пациентов
- Исследование прекращено досрочно из-за трудностей с набором пациентов в запланированные сроки

Глюкокортикостероиды и тяжелая ВБП

Мета-анализ, 4 РКИ, 264 пациента только с тяжелой ВБП

Использование ГКС значительно уменьшало летальность в сравнении с традиционной терапией или плацебо (ОР 0,39, 95% ДИ 0,17-0,90)

Качество доказательств, лежащих в основе суммарной оценки влияния терапии ГКС на летальность, было НИЗКИМ

Cheng, et al. Respir Care. 2013 Sep 17 [Epub ahead of print]

ГКС могут снижать летальность при тяжелой ВБП, однако в настоящее время их рутинное использование не рекомендуется.

Необходимы дополнительные РКИ с адекватной мощностью и дизайном для окончательного уточнения роли ГКС при тяжелой ВБП

Глюкокортикостероиды и тяжелая ВБП

Мета-анализ, 9 РКИ, 1001 пациент с ВБП

Использование ГКС не уменьшало летальность в целом (ОР 0,62, 95% ДИ 0,37-1,04), однако снижало летальность в группе пациентов с тяжелой ВБП (ОР 0,26, 95% ДИ 0,11-0,64).

Уменьшение летальности чаще отмечалось в группе терапии ГКС более 5 дней (ОР 0,51, 95% ДИ 0,26-0,97) в сравнении с более коротким курсом

Использование ГКС увеличивало риск гипергликемии, но значимо не влияло на риск развития гастроинтестинальных кровотечений и присоединения суперинфекции

Глюкокортикостероиды и тяжелая ВБП

Table 1. Characteristics of included trials.

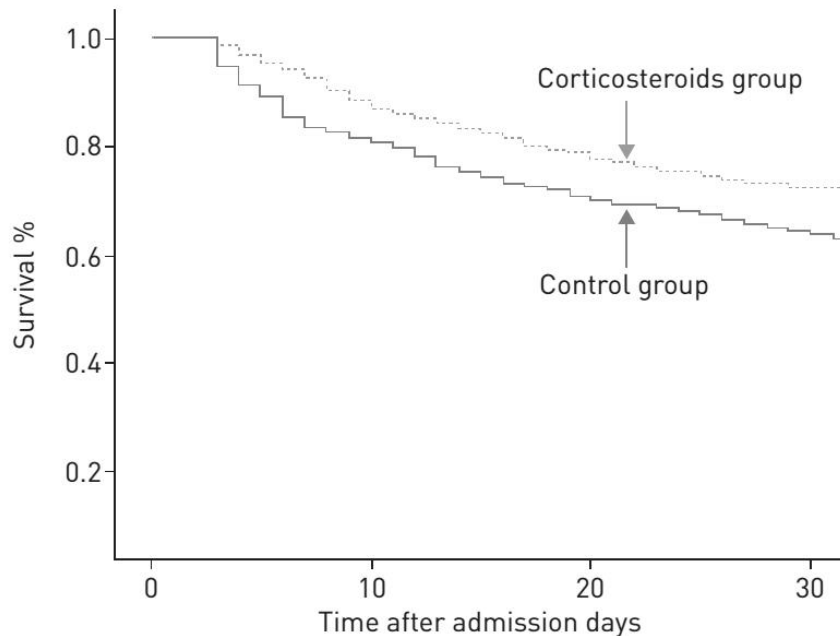
Author/Year	Study Design	Location	No. Patients	Mean Age (y)	Patient Selection	Corticosteroids Used
Wagner [19]/1956	Quasi-RCT	USA Multicenter	113	N/A	Mild to severe	Hydrocortisone, 560 mg, 5 d
McHardy [20]/1972	Open-label RCT	UK Single center	126	60	Mild to severe	Prednisolone, 20 mg/d, 7 d
Marik [25]/1993	DB RCT	USA Single center	30	34	Severe	Hydrocortisone, 10 mg/kg, 1 d
Confalonieri [8]/2005	DB RCT	Italy Multicenter	48	64	Severe	Hydrocortisone, 240 mg/d, 7 d
Mikami [26]/2007	Open-label RCT	Japan Single center	31	72	Mild to severe	Prednisolone, 40 mg/d, 3 d
Snijders [13]/2010	DB RCT	Netherlands Single center	213	63	Mild to severe	Prednisolone, 40 mg/d, 7 d
Meijvis [12]/2011	DB RCT	Netherlands Multicenter	304	63	Mild to severe	Dexamethasone, 5 mg/d, 4d
Sabry [14]/2011	DB RCT	Egypt Multicenter	80	62	Severe	Hydrocortisone, 300 mg/d, 7d
Fernández-Serrano [11]/2011	DB RCT	Spain Single center	56	63	Severe	Methyl-prednisolone, 620 mg, 9d

Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients

Eur Respir J 2014; in press | DOI: 10.1183/09031936.00081514

Takashi Tagami^{1,2}, Hiroki Matsui¹, Hiromasa Horiguchi³, Kiyohide Fushimi⁴ and Hideo Yasunaga¹

- ретроспективное
обсервационное исследование
- 6925 пациентов в 983
стационарах Японии
- все пациенты – тяжелая
внебольничная пневмония,
необходимость в ИВЛ, ±
септический шок
- низкая доза ГКС:
метилпреднизолон 0,5-2,5
мг/кг/сут или эквивалентные
дозы других ГКС



Низкие дозы ГКС ассоциированы с лучшей выживаемостью пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией и септическим шоком

Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial



Claudine Angela Blum, Nicole Nigro*, Matthias Briel, Philipp Schuetz, Elke Ullmer, Isabelle Suter-Widmer, Bettina Winzeler, Roland Bingisser, Hanno Elsaesser, Daniel Drozdov, Birsan Arici, Sandrine Andrea Urwyler, Julie Refardt, Philip Tarr, Sebastian Wirz, Robert Thomann, Christine Baumgartner, Hervé Duplain*

www.thelancet.com Published online January 19, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62447-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62447-8)

- мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ
- 785 пациентов с внебольничной пневмонией старше 18 лет
- преднизон 50 мг/сут per os 7 дней vs плацебо
- время до стабилизации клинического состояния было статистически значимо меньше в группе преднизона (3,0 дня) по сравнению с группой плацебо (4,4 дня) ($p < 0,0001$)
- частота побочных эффектов в двух группах к 30-му дню статистически значимо не отличалась

Неинвазивная вспомогательная вентиляция легких

- 3 РКИ, 151 пациент
- Неинвазивная вентиляция легких:
 - ↓ риска смерти в 3,8 раз
 - ↓ необходимости в ИВЛ в 3,9 раз
 - ↓ числа осложнений в 4,4 раза
 - ↓ длительности пребывания в ОРИТ на 3,28 дня

Основные вопросы терапии ВБП

- ☐ Как быстро следует назначить антибактериальную терапию?
- ☐ Какой (какие) антибиотики следует выбрать?
- ☐ Назначить один антибиотик или комбинацию антибиотиков?
- ☐ Какие антибиотики достоверно увеличивают выживаемость тяжелых пациентов с пневмонией?
- ☐ Оказывают ли патогенетические средства существенное влияние на выживаемость пациентов с пневмонией?
- ☐ Как долго следует лечить пациента с тяжелой пневмонией?

**Длительность АБТ внебольничной пневмонии
определяется прежде всего клинико-лабораторной
динамикой заболевания**

Гайдлайн	Рекомендуемая длительность АБТ
IDSA/ATS (2007)	Пациенты с ВП должны получать лечение минимум 5 дней, не лихорадить в течение 48-72 ч, и не иметь клинических проявлений нестабильного состояния до момента отмены АБТ. Большая длительность АБТ необходима, если первоначальная терапия была не активна в отношении идентифицированного патогена или есть внелегочные осложнения (менингит или эндокардит)
ERS/ESCMID (2011)	Длительность терапии не должна превышать 8 дней у пациента, отвечающего клинически на лечение. Биомаркеры, особенно прокальцитонин, могут обеспечить меньшую длительность АБТ.
BTS (2009)	В случае амбулаторной терапии пневмонии и для большинства госпитализированных пациентов с легкой или среднетяжелой и неосложненной пневмонией, рекомендовано 7 дней адекватной АБТ. Для пациентов с тяжелой микробиологически неуточненной пневмонией рекомендуется АБТ 7-10 дней.

Длительность АБТ определяется клинико-лабораторной динамикой и выделенным возбудителем

От 10 дней для пневмококковой бактериемической пневмонии до 14-21 дня в случае пневмонии, вызванной Enterobacteriaceae, S.aureus, P.aeruginosa, Legionella pneumophila

RESEARCH

Open Access

Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis

Thomas C Havey¹, Robert A Fowler^{1,2} and Nick Daneman^{1,3*}

Havey et al. *Critical Care* 2011, **15**:R267

Среди пациентов с бактериемией (в т.ч. вследствие пневмонии) не отмечено значимых различий в выживаемости, частоте клинического выздоровления и микробиологической эрадикации возбудителя в группах короткой (5-7 дней) и длительной (7-21 день) АБТ

Затяжная ВБП

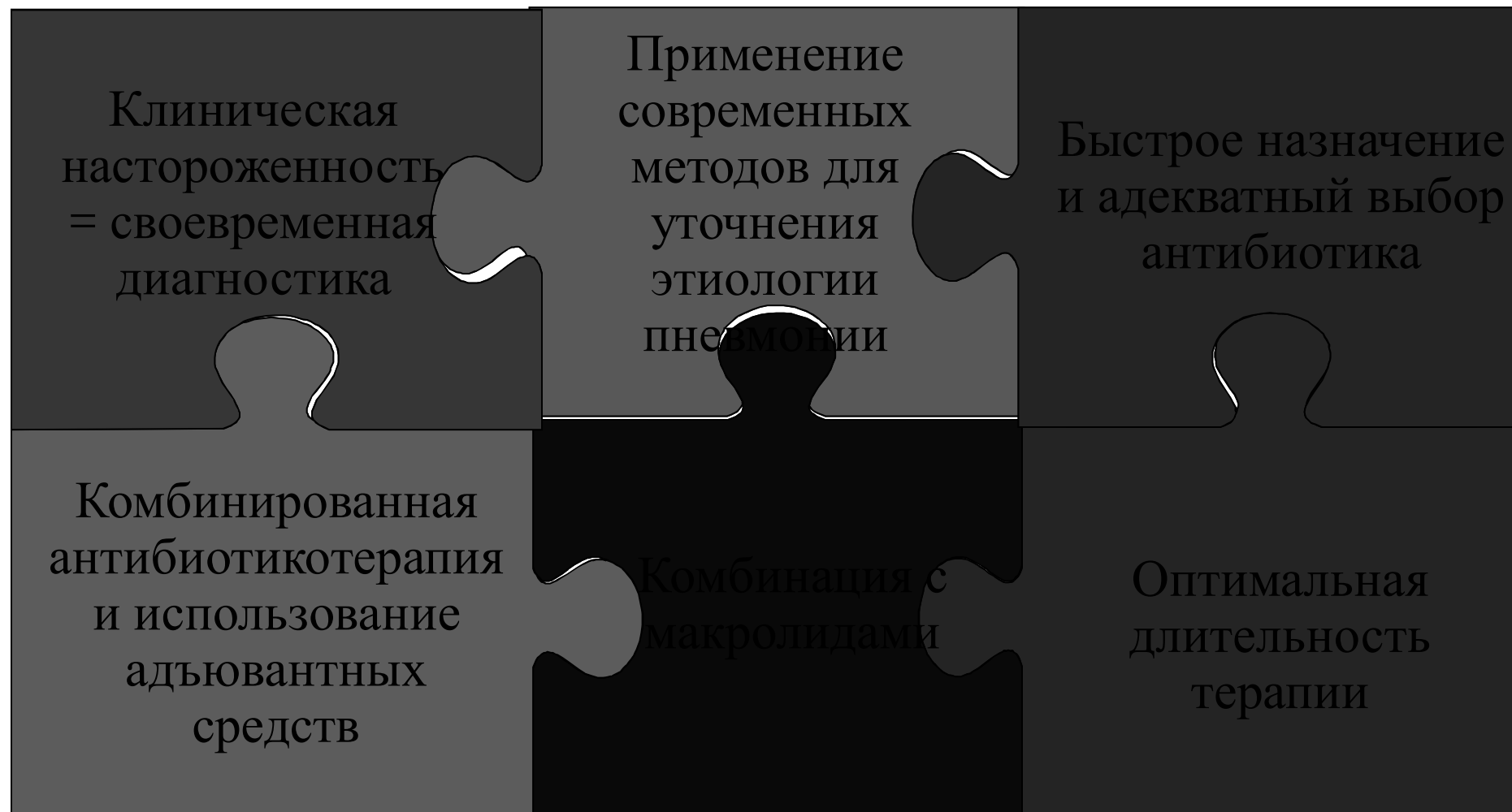
- ✓ у большинства больных ВБП к исходу 3-5 дней после начала эффективной АБТ нормализуется температура тела и регрессируют другие клинические проявления заболевания, при этом **рентгенологическое разрешение инфильтрации отстает от клинического выздоровления**
- ✓ если на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-ой недели от начала заболевания не удастся достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о затяжной или неразрешающейся (медленно разрешающейся) ВБП

Факторы риска развития затяжной ВП

- ✓ возраст старше 65 лет
- ✓ алкоголизм
- ✓ наличие сопутствующих инвазий и заболеваний внутренних органов (ХОБЛ, почечная недостаточность, почечные новообразования, сахарный диабет, хронические заболевания легких)
- ✓ тяжелое течение заболевания
- ✓ мультилобозное поражение
- ✓ высокие титры возбудителя заболевания (*L.pneumophila*, *S.pneumoniae*, энтеробактерии)
- ✓ клиническая неэффективность стартовой терапии (сохранение лейкоцитоза и лихорадка)
- ✓ вторичная бактериемия
- ✓ вторичная резистентность возбудителей к антибиотикам

СОХРАНЕНИЕ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ НОРМАЛИЗАЦИИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ПОКАЗАНИЕМ ДЛЯ ПРОЛОНГИРОВАНИЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Таким образом, составляющие успеха ведения пациентов с тяжелой пневмонией





Кафедра
инфекционных
болезней БГМУ

www.infectology.bsmtu.by –
официальный сайт кафедры

Грипп - это...

- острое инфекционное заболевание с высокой лихорадкой и выраженным интоксикационным синдромом
- инфекция, легко распространяющаяся от пациента к пациенту и
- инфекция, управляемая благодаря своевременной вакцинации
- серьезная проблема здравоохранения вследствие значительной заболеваемости и смертности среди пациентов группы риска
- значительные социальные и экономические потери
- инфекция, управляемая благодаря своевременной вакцинации

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета иницируют серию проектов **"Зона ясности"**, посвященных актуальным вопросам инфекционной патологии и этиотропной терапии инфекционных заболеваний.

Influenza



обсуждения проблем реальной клинической практики, возникающих

Первый проект **"Зона ясности: Современные подходы к диагностике и терапии гриппа и его осложнений"** состоит в серии семинаров с сотрудниками амбулаторно-поликлинических и больничных организаций здравоохранения, занимающихся ведением пациентов с гриппом и его осложнениями, а также задействованных в профилактике данной инфекции. Во время проведения лекционных занятий планируется активное

- Новости сайта
- Контактная информация
- Форум
- История кафедры
- Сотрудники

- Научно-исследовательская работа
- Лечебно-консультативная работа

- Информация для студентов
- Информация для интернов
- Практикующему врачу
- Юмор
- Полезные ссылки
- Библиотека материалов
- Карта сайта
- Фотоальбомы

Статистика

119 204
Hits... 527
Hosts... 35

- статьи и монографии
 - презентации выступлений
 - видеолекции
 - инструкции по применению
 - методические рекомендации и протоколы терапии
 - клинических разборов
 - нормативные документы
- для КАЖДОГО ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА**