



УО «Белорусский государственный
медицинский университет»
Кафедра инфекционных болезней

Этиотропная терапия постгриппозных бактериальных пневмоний

к.м.н., асс. Н.В. Соловей

УЗ ГКИБ

27.01.2016

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

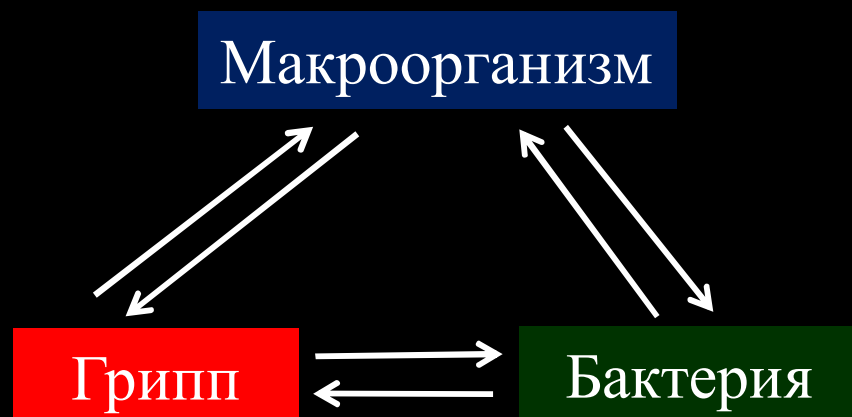
Осложнения гриппа A/H1N1/pdm09 у 585 госпитализированных пациентов в Испании

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?

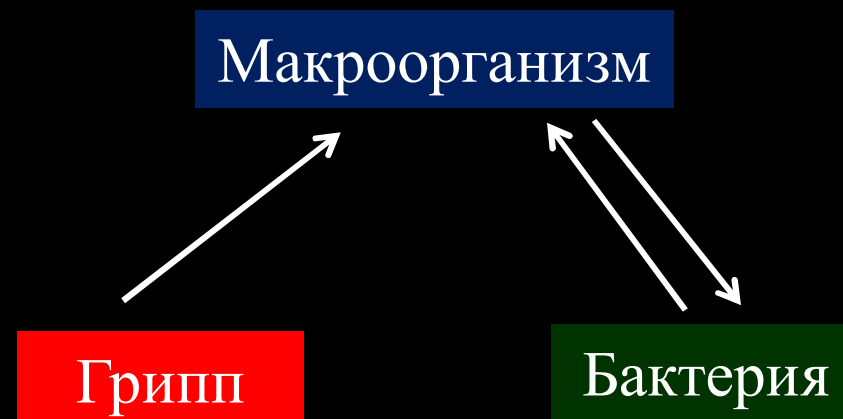
- США, 2005-2008
- 4.765 взрослых пациентов, госпитализированных с гриппом
- **1392 (29%) – диагностирована пневмония**
- независимые предикторы развития пневмонии:
 - Ø возраст > 75 лет (ОР 1,27)
 - Ø хроническое заболевание легких (ОР 1,37)
 - Ø иммуносупрессия (ОР 1,45) и др.
- пациенты с гриппом 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



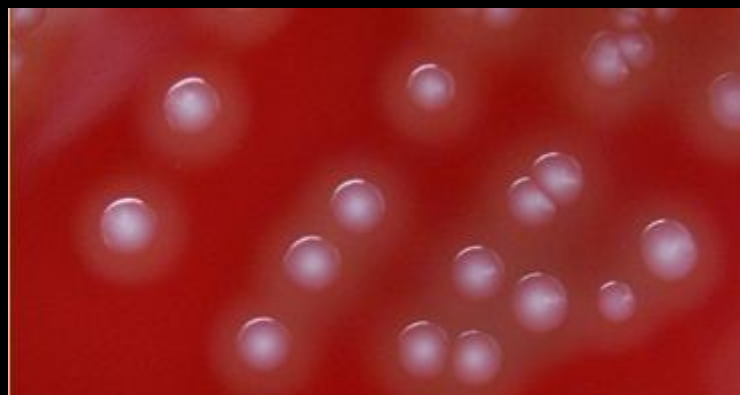
Streptococcus pneumoniae



Haemophilus influenzae

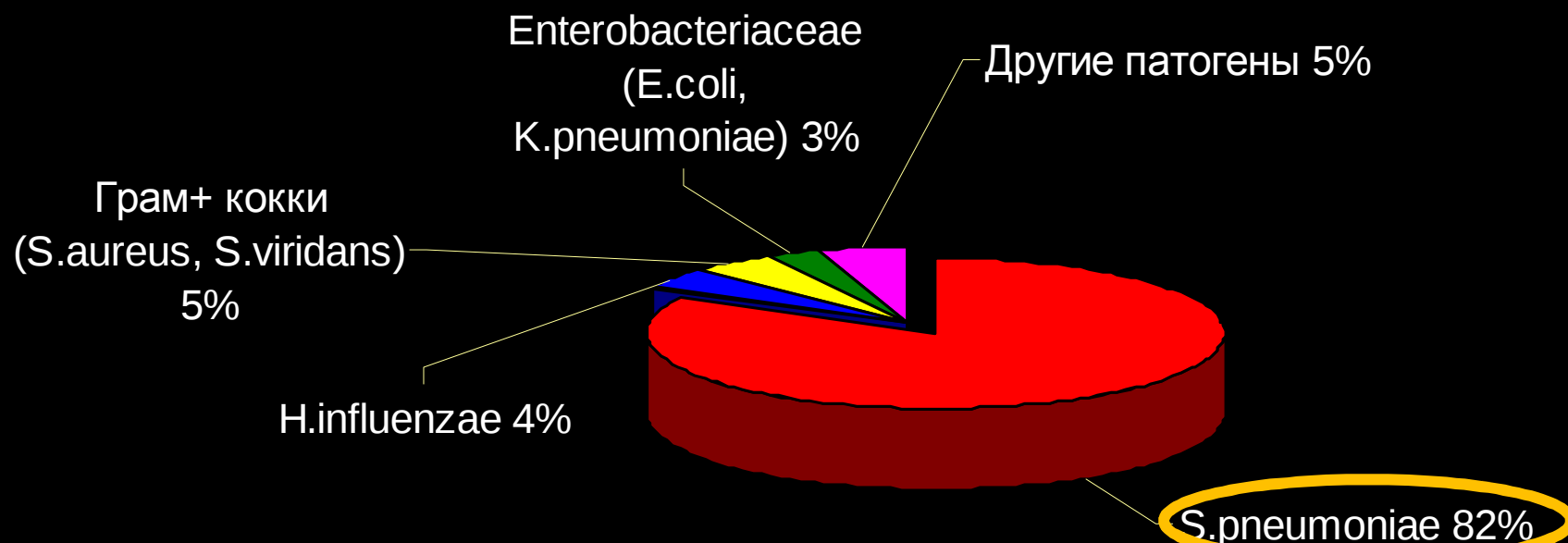


Staphylococcus aureus

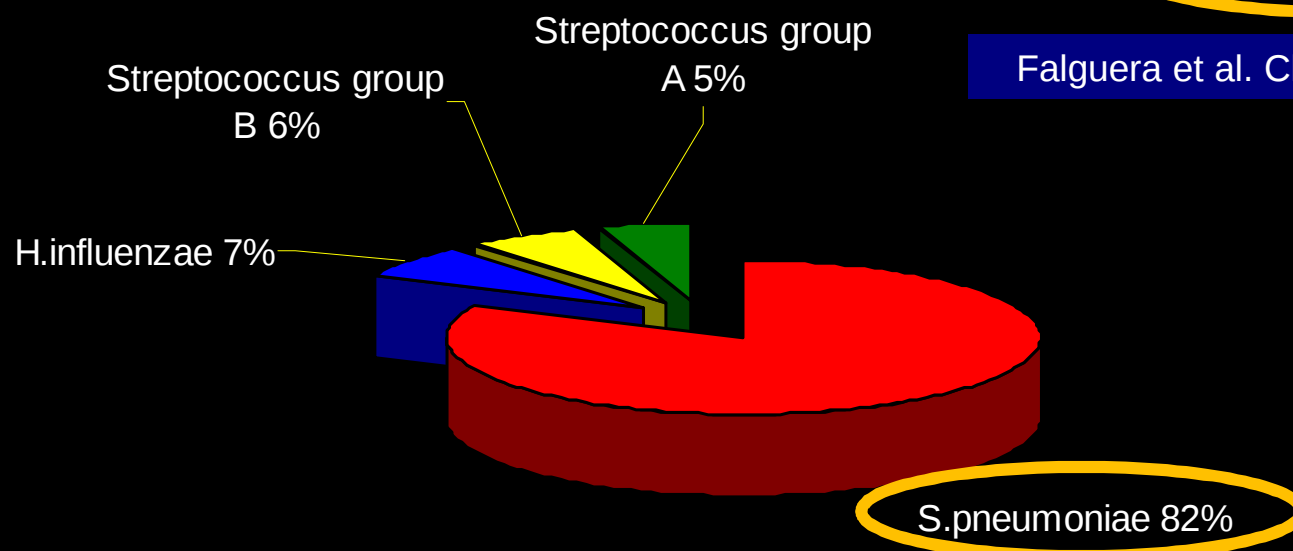


Streptococcus pyogenes

S.pneumoniae - ключевой возбудитель тяжелых внебольничных бактериемических пневмоний



Falguera et al. Clin Infect Dis 2009; 49:409



Burton et al. Am J Public Health 2010; 100:1904

Пневмококковая пневмония: современные особенности

- 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

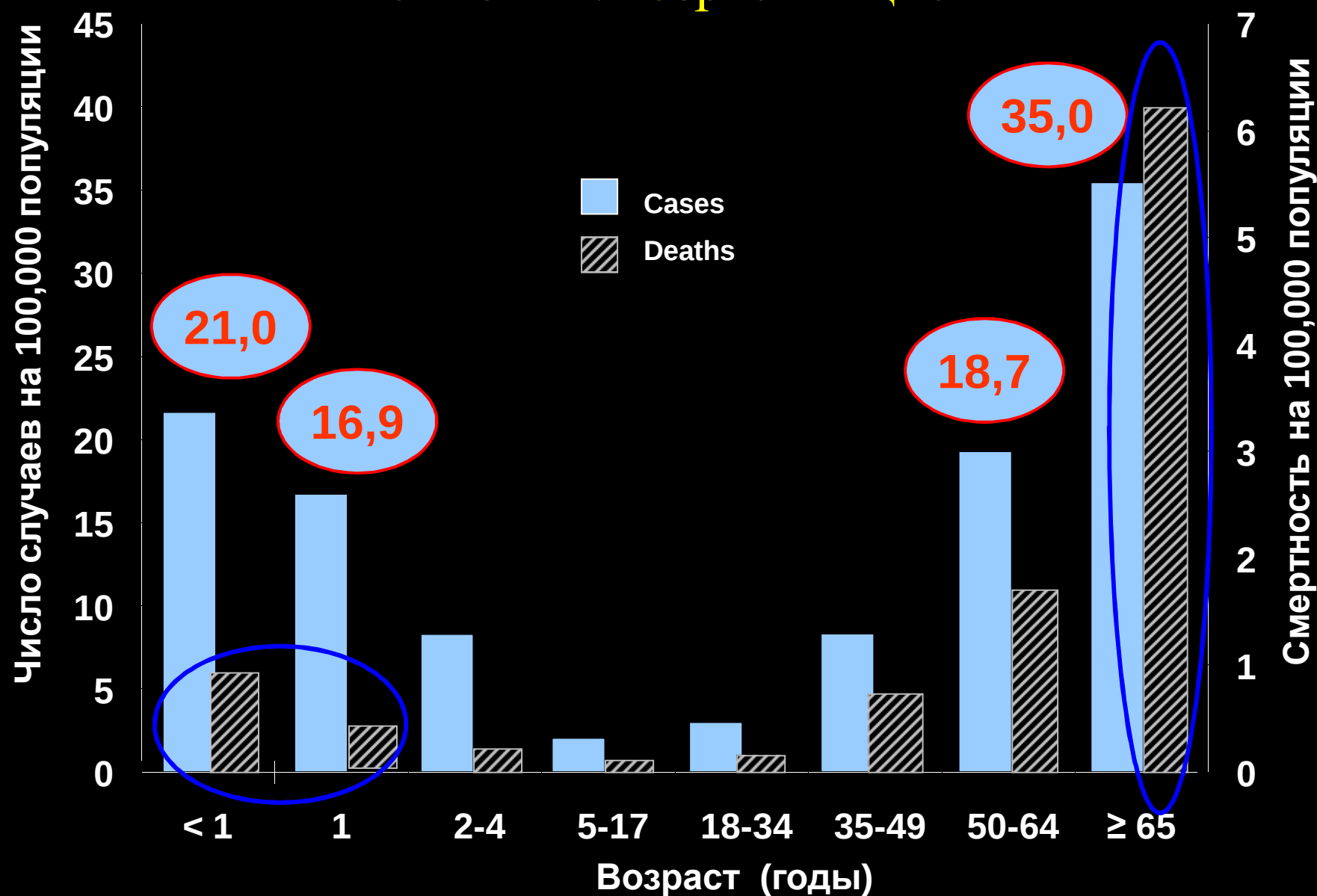
Berjohn et al. Medicine 2008;87:160–166

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

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

Naucler et al. Thorax 2013; 68:571

Факторы риска пневмококковой бактериемической пневмонии: возраст пациента



Грипп предрасполагает к бактериемической 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			
<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

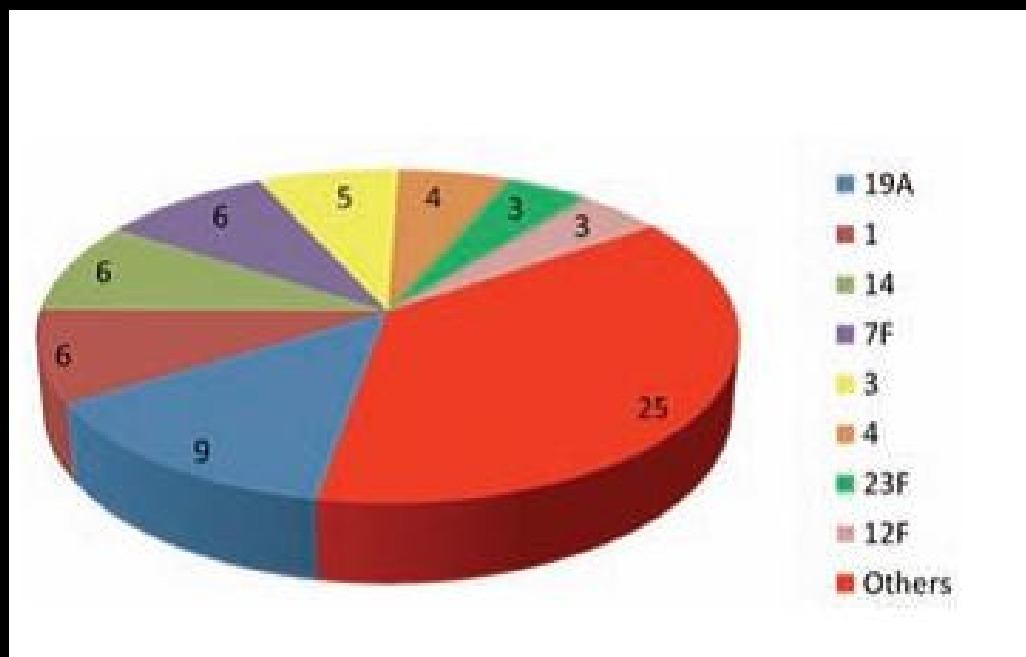
- применение лекарственных средств-иммунодепрессантов
- сахарный диабет

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



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

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

Предикторы летальности

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

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				f)
≥65				82 to 6.54)
<65				f)
Charlson In				
≥4				75 to 5.90)
3				96 to 3.72)
2	205 (13.0)	16 (7.8)	1.91 (1.08 to 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 вне **сезона гриппа** (2-3%, из которых ½ - MRSA)
- Факторы риска – **активный или перенесенный в ближайшем анамнезе грипп** ± другие факторы риска, предрасполагающие к внебольничной пневмонии (СД, ХОБЛ, курение, злоупотребление алкоголем, цирроз печени и т.д.)
- Часть штаммов *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

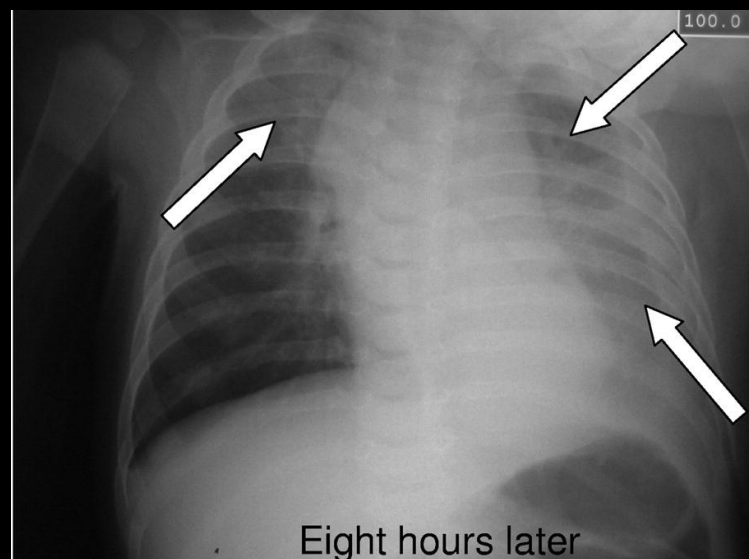
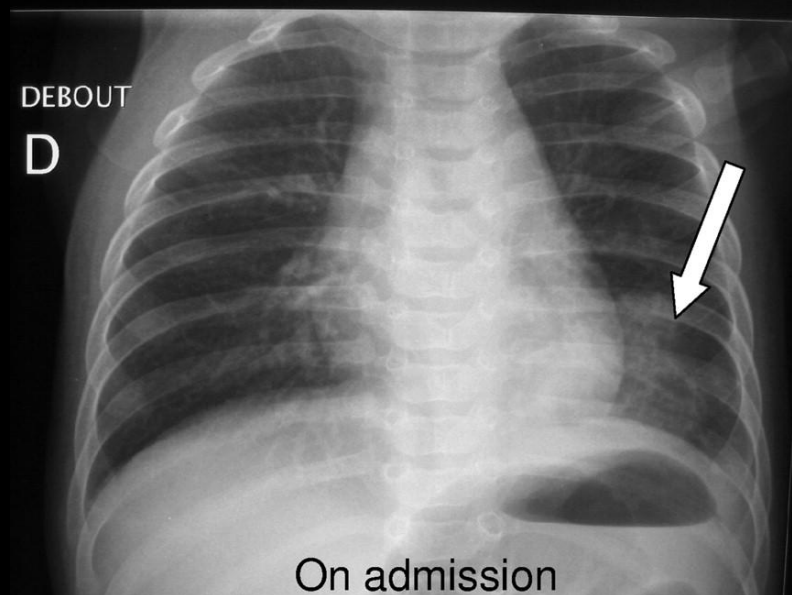
- 2009 г. – S.aureus выделен практически у 1/3 пациентов ОРИТ с пневмонией и гриппом A/H1N1/pdm09 в США

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 высокой лихорадки и симптомов гриппоподобного заболевания
- впоследствии – стремительное развитие тяжелых дыхательных нарушений (распространенная абсцедирующая пневмония)
- в ОАК типична **лейкопения**
- **летальность – до 56%**

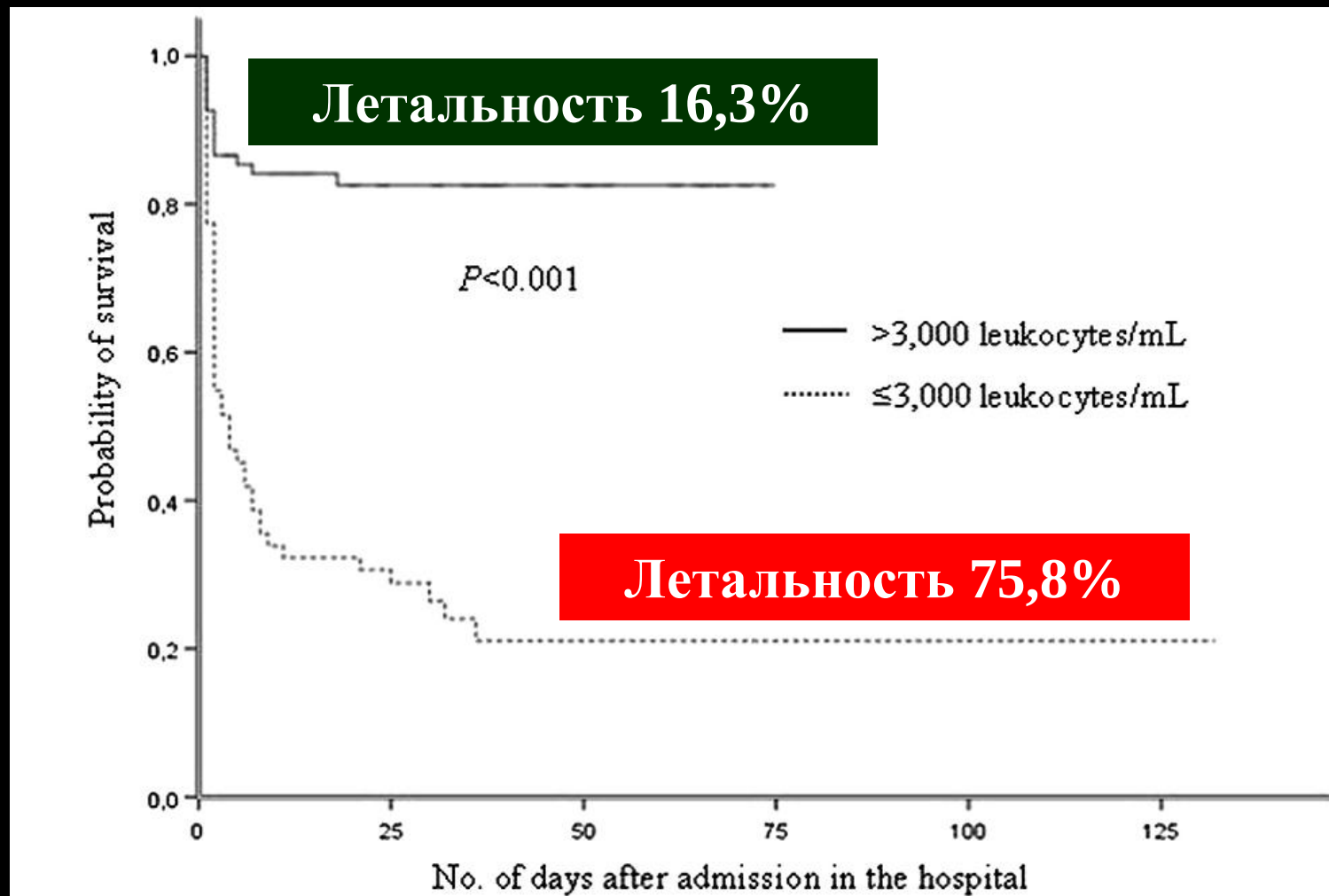
Tong S. et al. Clinical Microbiology Reviews 2015; 28: 603

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

Бактериемия – независимый предиктор летальности при *S.aureus* пневмонии

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

Обращаем внимание **на лейкопению!!!**



Severe leukopenia in *Staphylococcus aureus*-necrotizing, community-acquired pneumonia: risk factors and impact on survival

Khanafer et al. *BMC Infectious Diseases* 2013, **13**:359
Naghah Khanafer^{1,2*}, Nicolas Bèze¹, Philippe Vanhems¹, Sandrine Bernier¹, Valérie Meynard¹, Anne-Marie Michèle Bès³, Gérard Lina³, François Vandenesch^{3,5}, Yves Gillet^{3,6} and Jérôme Etienne^{3,5*}

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

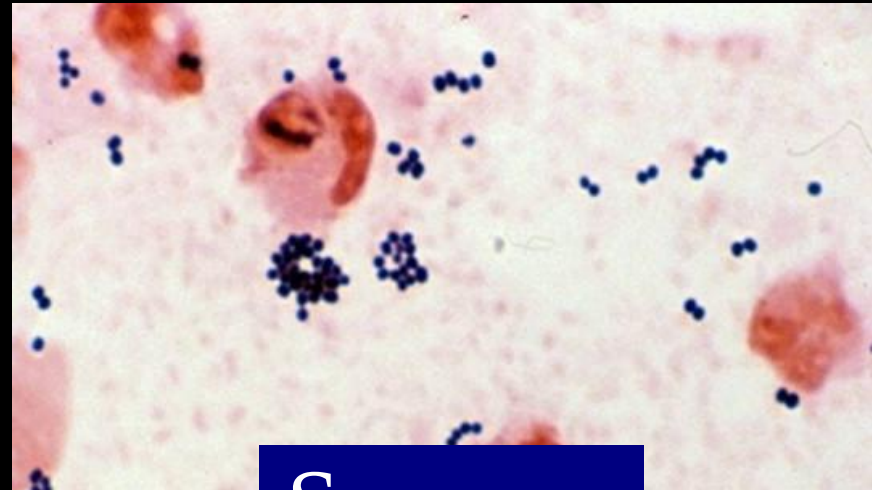


S. pneumoniae

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 !!!**

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

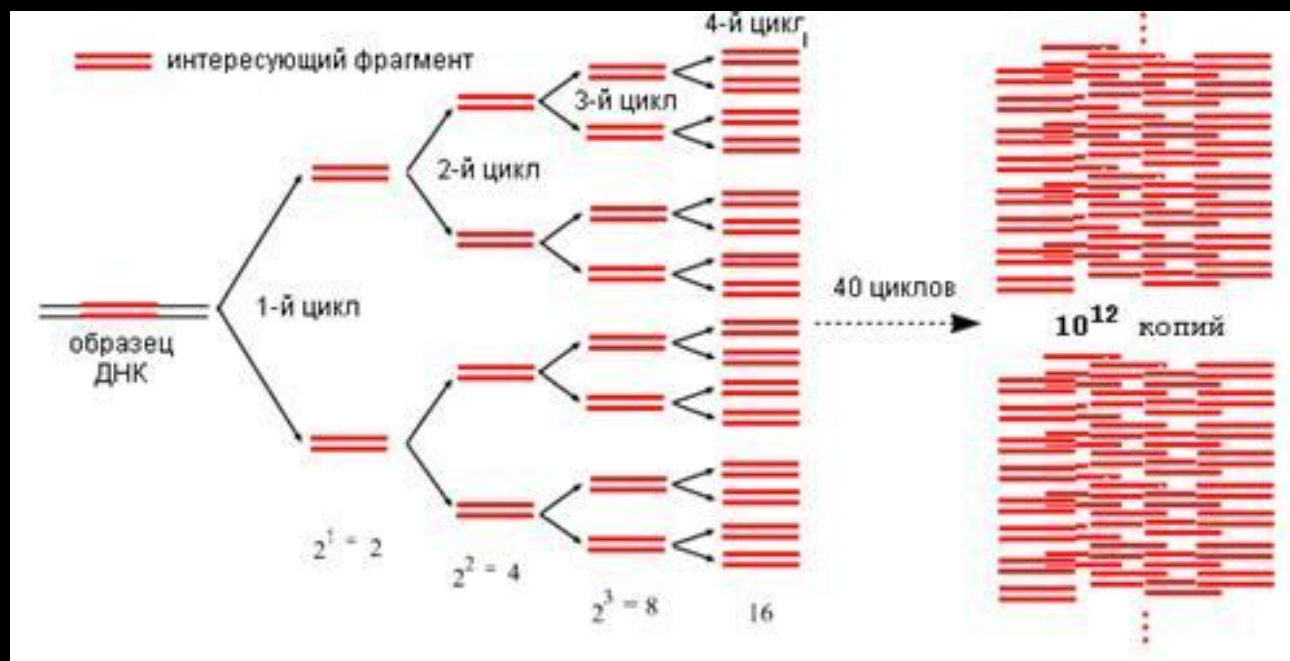
Принципы взятия гемокультуры для получения оптимального результата

- Как можно раньше от момента госпитализации пациента (**посев крови на высоте лихорадки не увеличивает результативность**)
- **Оптимально до начала антибиотикотерапии** или перед очередным введением следующей дозы АБ
- Тщательное соблюдение асептики в момент забора крови (оптимально под непосредственным контролем врача)
- Забор крови **только из периферических вен** (забор из ЦВК, паховых вен у ПИН – высокий риск контаминации)
- Посев артериальной крови не имеет преимуществ перед венозной кровью

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%



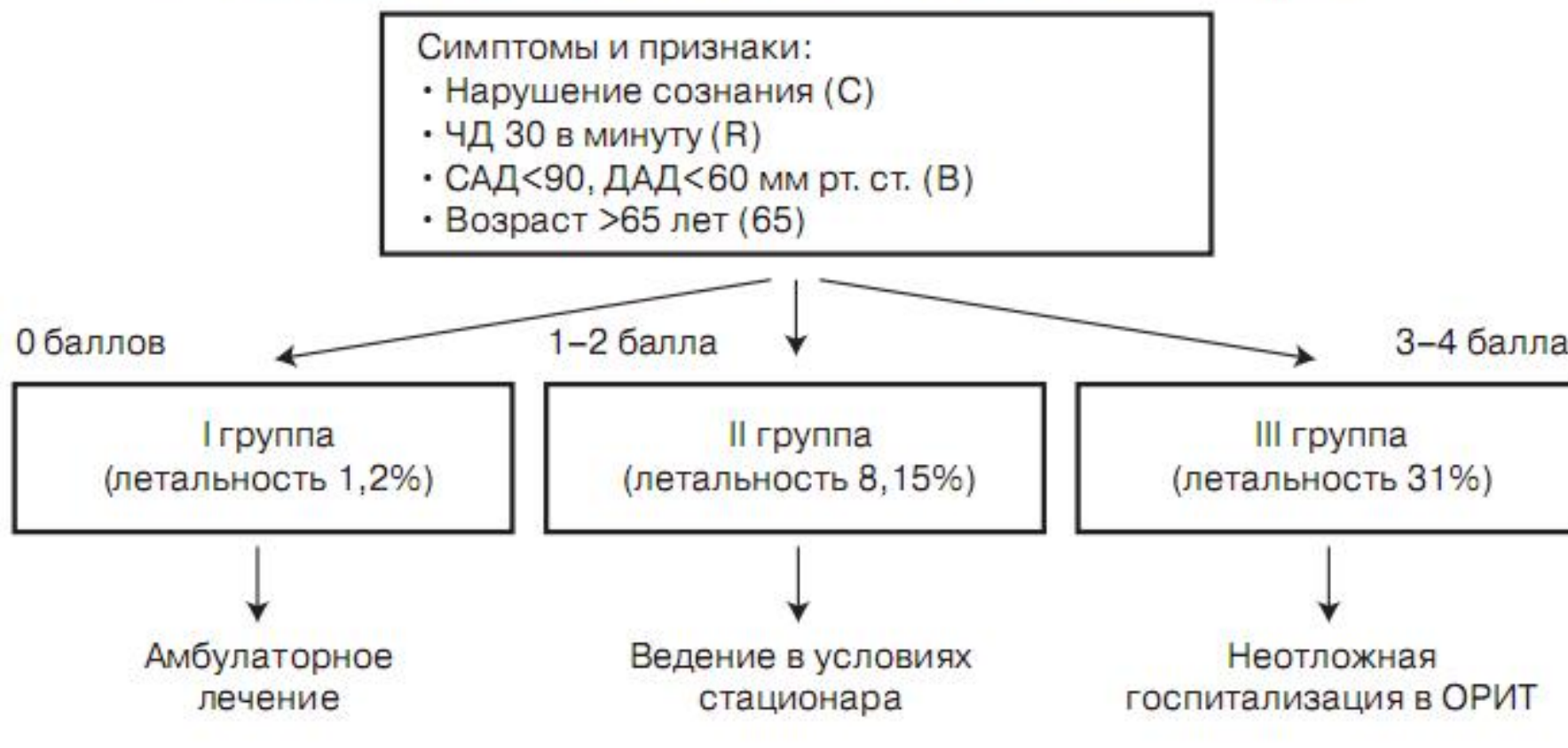
**ПЦР сыворотки крови на ДНК
Streptococcus pneumoniae у
пациентов с тяжелой
(бактериемической) пневмонией,
долевым поражением легких**

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

Куда госпитализировать пациента с пневмонией?

Прогностическая шкала CRB-65 – на догоспитальном этапе

Использование шкалы CRB-65 для выбора места лечения при ВП



Минимальное число баллов 0, максимальное 4

Куда госпитализировать пациента с пневмонией?

Шкала ISDA/ATS – на госпитальном этапе

Большие критерии

- Потребность в ИВЛ
- Септический шок (необходимость введения вазопрессоров)

Малые критерии¹

- ЧДД ≥ 30 /мин
- $PaO_2/FiO_2 \leq 250$
- Мультилобарная инфильтрация
- Нарушение сознания
- Уремия (остаточный азот мочевины² ≥ 20 мг/дл)
- Лейкопения (лейкоциты $< 4 \times 10^9$ /л)
- Тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^{12}$ /л)
- Гипотермия ($< 36^\circ\text{C}$)
- Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии

¹ Могут учитываться дополнительные критерии – гипогликемия (у пациентов без сахарного диабета), гипонатриемия, необъяснимые другими причинами метаболический ацидоз/повышение уровня лактата, а также цирроз, аспления, передозировка/резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов.

² Остаточный азот мочевины = мочевины, ммоль/л/2,14.

**Хотя бы 1 большой критерий или 3 малых критерия –
госпитализируем в ОРИТ!**

Прокальцитонин

- Высоко специфичный маркер 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; быстро уменьшается в случае адекватной АБТ
- Стабилен *in vivo* и *in vitro* (легко и точно измерим в биологических жидкостях)

Прокальцитонин для пациентов с тяжелой пневмонией

- Уровень прокальцитонина коррелирует с:
 - вероятностью развития бактериального сепсиса (чем выше, тем больше);
 - тяжестью состояния пациента (чем выше, тем тяжелее);
 - прогнозом заболевания (чем выше в первые сутки заболевания, тем хуже прогноз);
 - ответом на адекватную антибактериальную терапию (снижается в течение первых 24 часов)

Meynaar I. et al. Crit Care Res Pract 2011; 2011: 594645

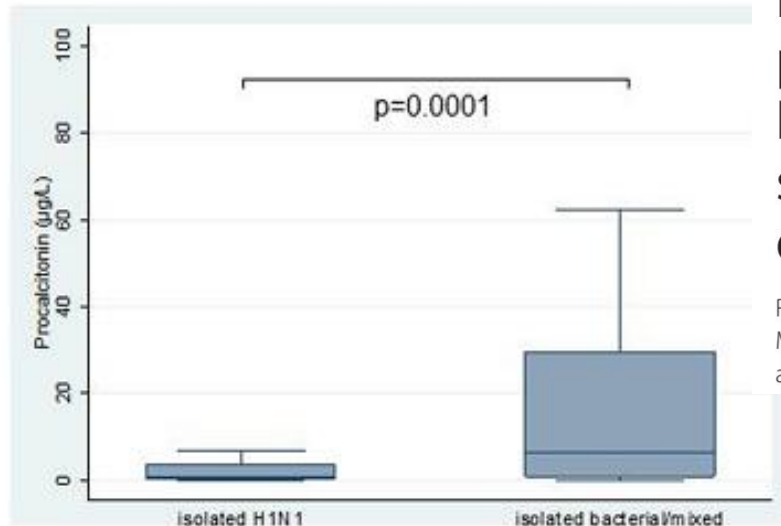
Kenzaka T. et al. International journal of general medicine 2012; 5: 483

Giamarellos-Bourboulis E. et al. The Journal of hospital infection 2011; 77: 58

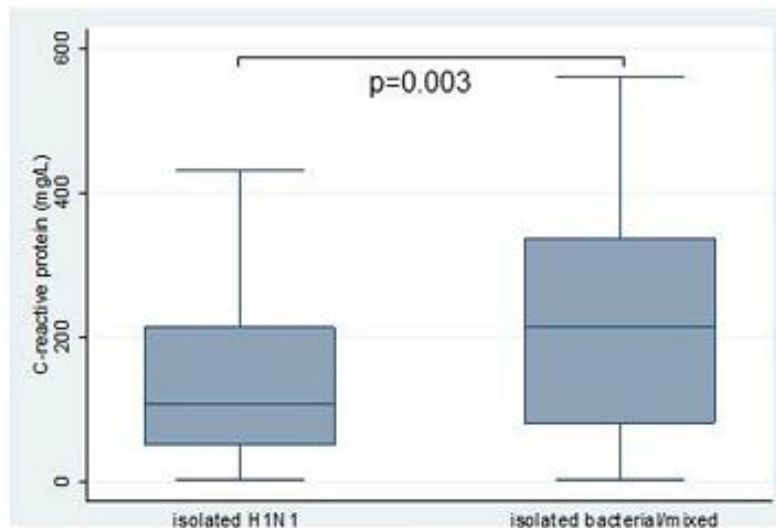
Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis

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

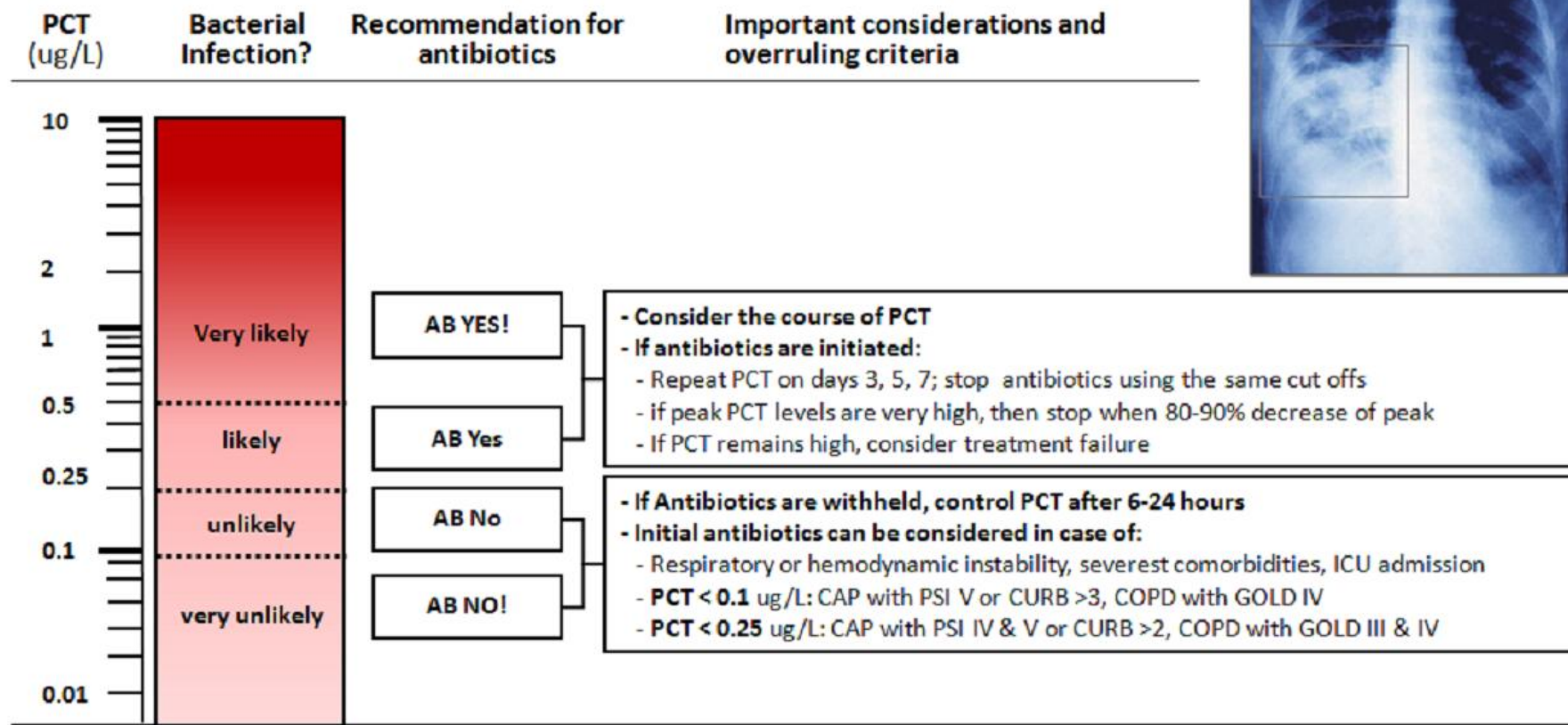


Figure 2 PCT algorithm in patients with respiratory tract infections in the Emergency Department. The clinical algorithm for antibiotic stewardship in patients with respiratory tract infections in the Emergency Department encourages (>0.5 µg/l or >0.25 µg/l) or discourages (<0.1 µg/l or <0.25 µg/l) initiation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

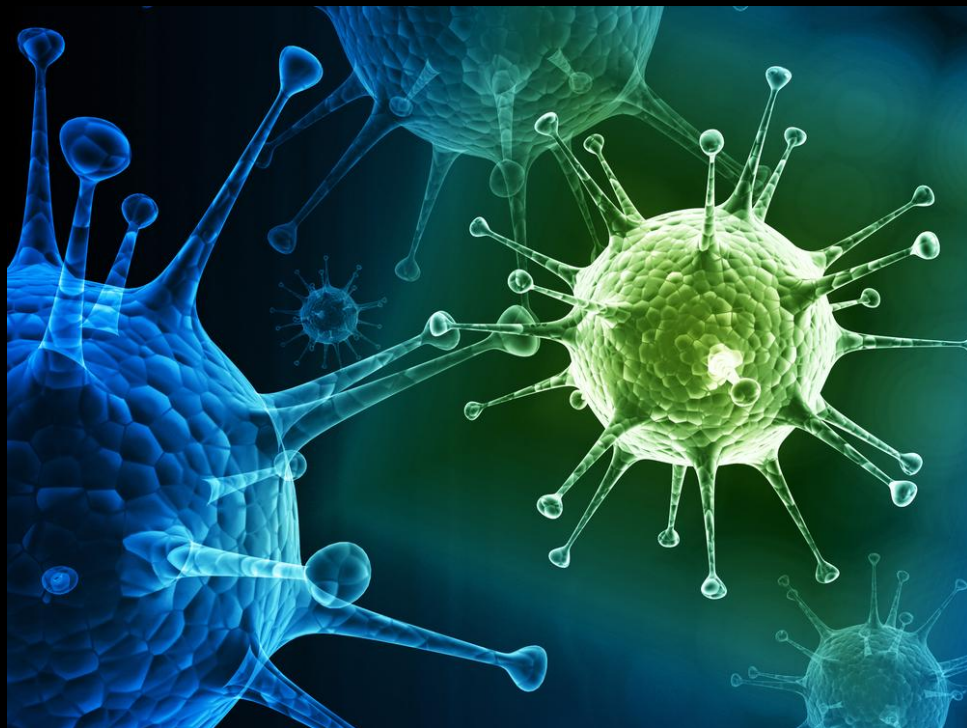
Тяжелая постгриппозная бактериальная
пневмония =
грипп + бактериальная пневмония ± сепсис



**Противогриппозная
терапия**

**Этиотропная и
патогенетическая
терапия пневмонии**

**Патогенетическая
терапия сепсиса**



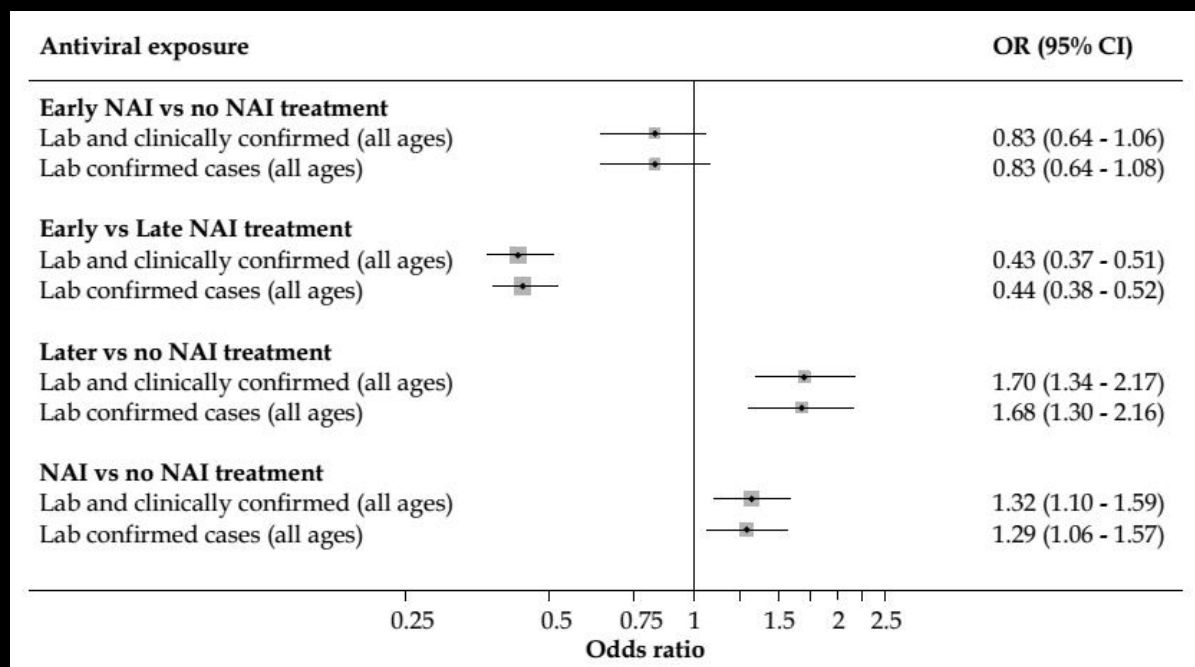
Этиотропная терапия гриппа

Роль ингибиторов нейраминидазы 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%) ($p < 0,02$)

Влияние ингибиторов нейраминидазы на развитие ассоциированной с гриппом пневмонии

- Мета-анализ, 20.634 госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденным или клинически диагностированным гриппом A(H1N1)pdm09
- 29% пациентов развили ассоциированную с гриппом пневмонию
- Раннее назначение ингибиторов нейраминидазы у госпитализированных пациентов с гриппом, развивших пневмонию, уменьшало вероятность неблагоприятного исхода и необходимости в ИВЛ



Сроки назначения этиотропной терапии гриппа

- 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
- беременным женщинам – как можно раньше в обязательном порядке в любом триместре беременности



Этиотропная терапия постгриппозной пневмонии

Принцип 1. Этиотропная терапия тяжелой пневмонии должна быть назначена как можно раньше!

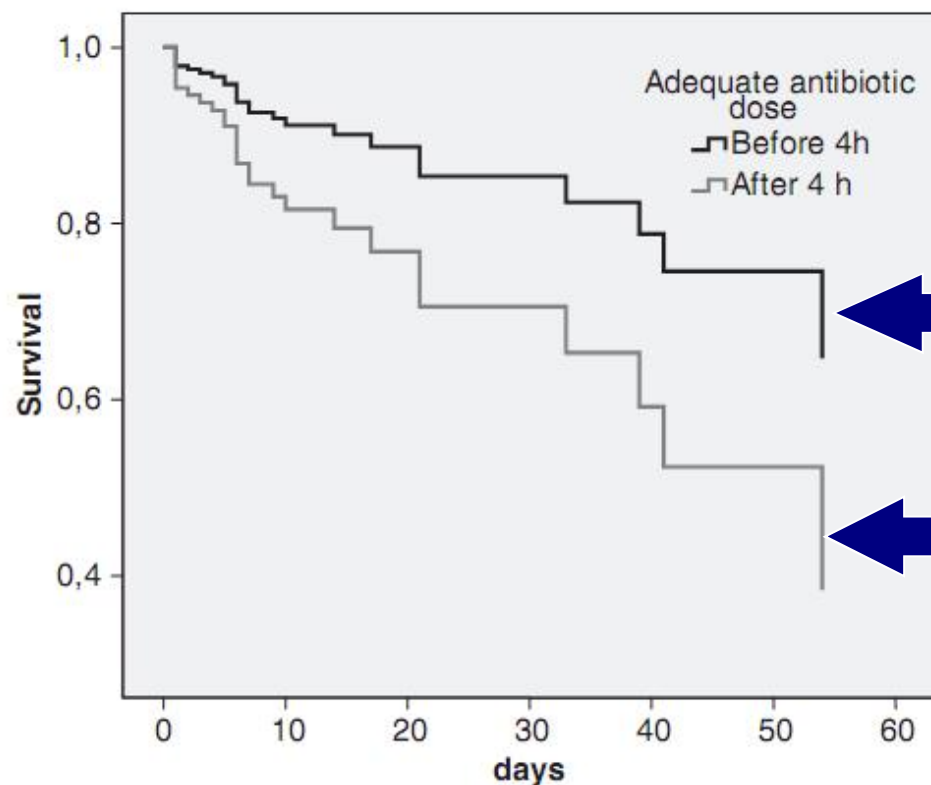
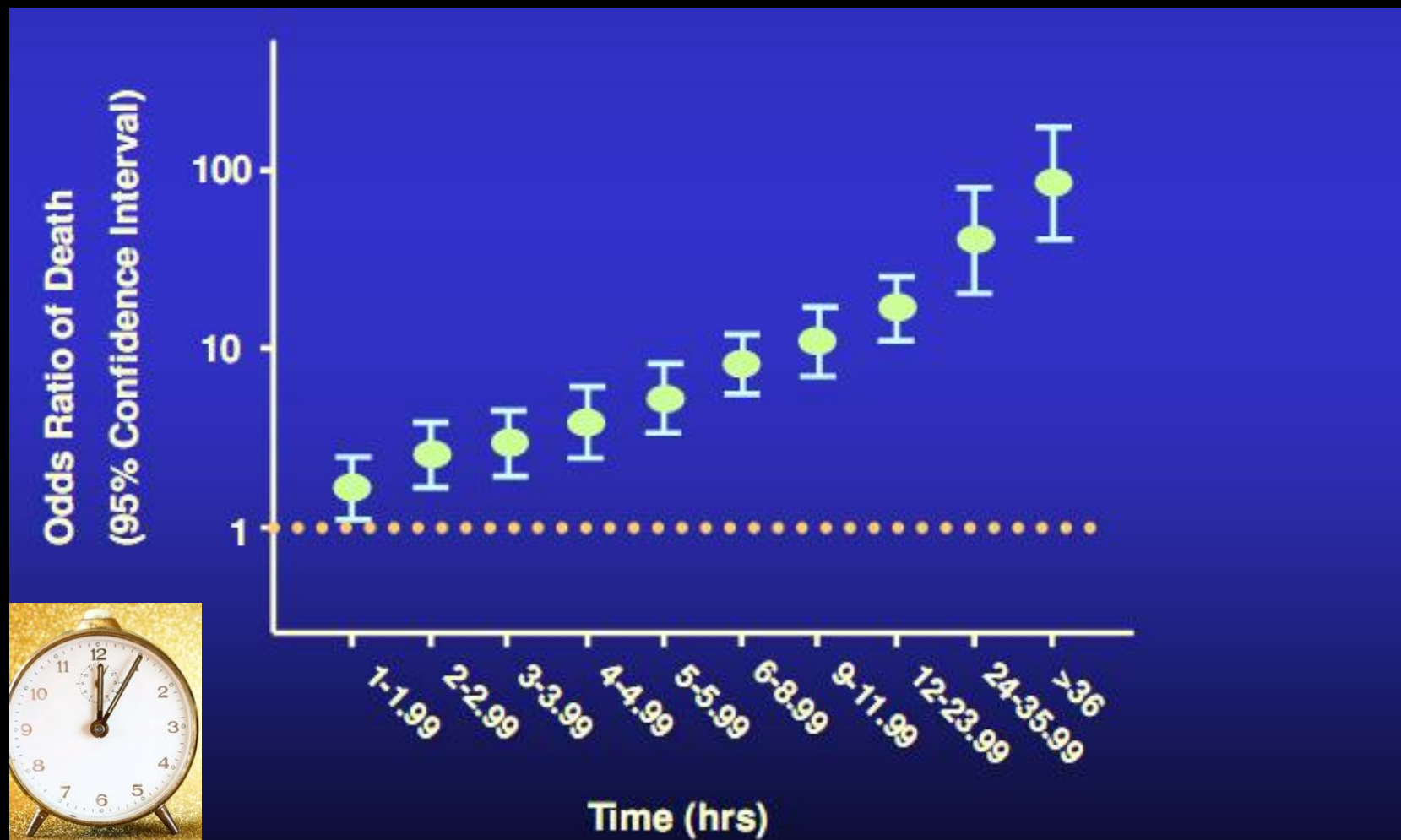


Figure 1. Cumulative survival of patients who received adequate antibiotic therapy within the first 4 h of hospital admission compared with patients who received the first adequate antibiotic after 4 h.

АБТ в первые 4 часа

АБТ после первых 4 часов

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



Принцип 2. Эмпирическая терапия бактериальной
постгриппозной пневмонии должна «закрывать»
ключевых возбудителей (*S.aureus*, *S.pneumoniae*,
H.influenzae, *S.pyogenes*)

Бета-лактамы:

амоксициллин/клавуланат

ЦС II-IV поколений

эртапенем

+ кларитромицин / азитромицин

ИЛИ

+ левофлоксацин / моксифлоксацин

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

Принцип 3. У госпитализированных пациентов с бактериальной пневмонией— комбинированная АБТ!

- 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**

Монотерапия vs комбинация АБ

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

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-лактамам + макролид/ФХ сопровождалась меньшей летальностью

Роль комбинированной АБТ у пациентов с тяжелой не пневмококковой внебольничной пневмонией

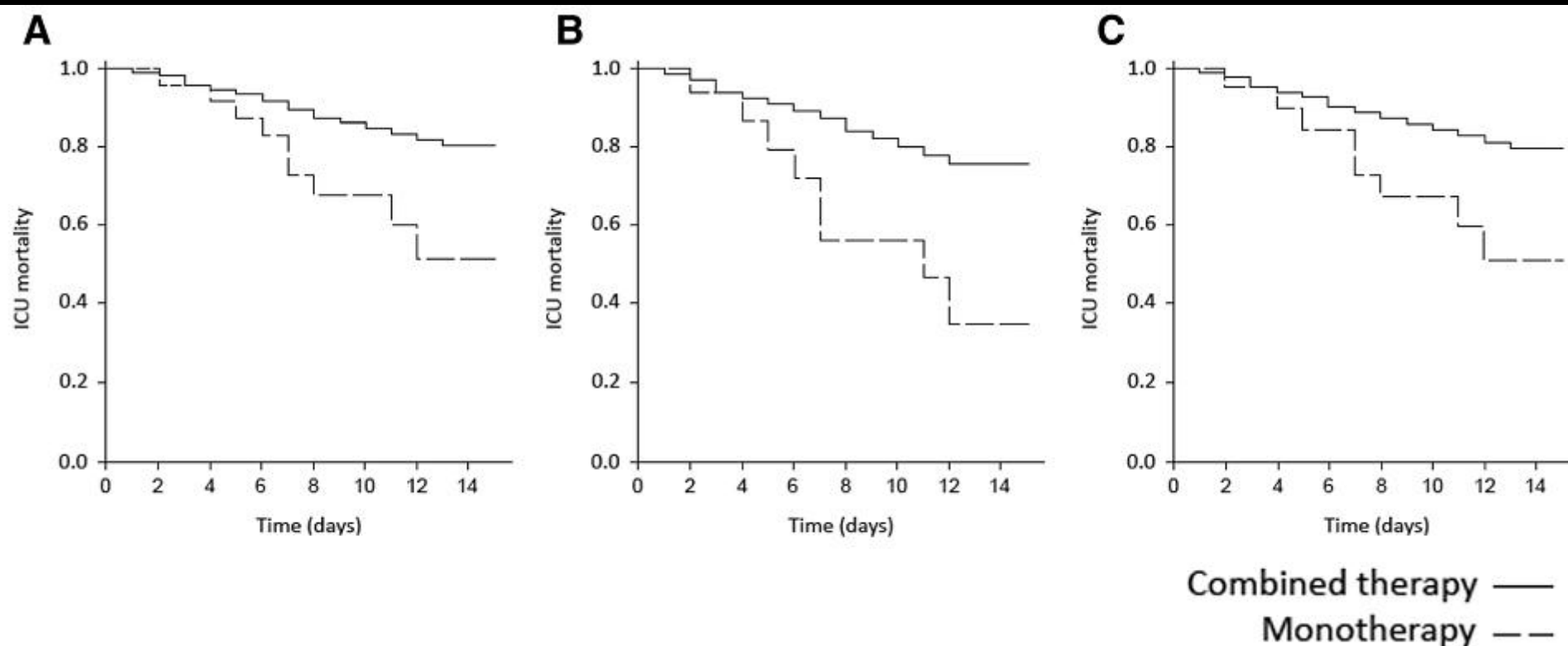


Fig. 4 Kaplan-Meier survival curve stratified for monotherapy versus combined therapy. **a** The whole population (log rank $p < 0.01$); **b** patients with shock (log rank $p < 0.01$); **c** patients under mechanical ventilation (log rank $p < 0.01$). ICU intensive care unit

Комбинированная терапия статистически значимо влияет на выживаемость у пациентов с тяжелой пневмонией в целом (а), с септическим шоком (б) и нуждающихся в ИВЛ (с)

Принцип 4. Адъювантное использование макролидов у

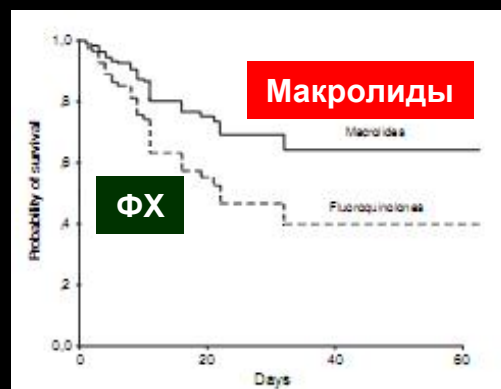
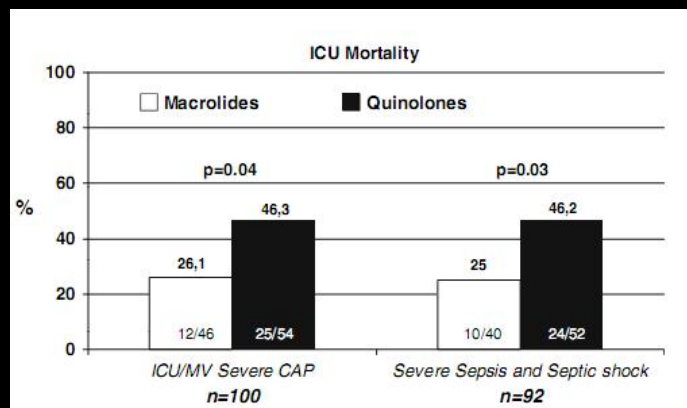
- 30-ти дневная летальность 20,3%, 90 дневная 24,5%
- в мультифакторном анализе **использование макролидов — независимый фактор, ассоциированный с уменьшением 30-ти дневной (ОР 0,3, 95% ДИ 0,2-0,7) и 90 дневной (ОР 0,3, 95% ДИ 0,2-0,6) летальности**, в том числе в группе пациентов с бактериемией, вызванной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

time days

Сепсис с макролид-Р возбудителем

Макролиды в составе комбинированной АБТ тяжелой внебольничной бактериемической пневмонии улучшают 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



OPEN

**Adjunctive Systemic
Corticosteroids for Hospitalized
Community-Acquired Pneumonia:
Systematic Review and
Meta-Analysis 2015 Update**

Received: 16 May 2015
Accepted: 17 August 2015
Published: 16 September 2015

Nobuyuki Horita¹, Tatsuya Otsuka², Shusaku Haranaga³, Ho Namkoong⁴, Makoto Miki⁵,
Naoyuki Miyashita⁶, Futoshi Higa⁷, Hiroshi Takahashi⁸, Masahiro Yoshida⁹, Shigeru Kohno¹⁰

SCIENTIFIC REPORTS | 5:14061 | DOI: 10.1038/srep14061

Принцип 5. Использование ГКС для пациентов с тяжелой постгриппозной бактериальной пневмонией (но не первично- гриппозной и не сочетанной вирусно-бактериальной!)

Мета-анализ, 10 РКИ, 1780 пациентов

Применение ГКС снижает летальность у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (ОР 0,41, 95% ДИ 0,19-0,90), ускоряет время до стабилизации состояния и укорачивает длительность госпитализации

Нет достоверной ассоциации между назначением ГКС и развитием серьезных побочных эффектов

Длительное применение ГКС более 5 дней не является более эффективным по сравнению с короткими курсами ГКС до 5 дней

Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients

Nelson Lee^{1,2}, Yee-Sin Leo³, Bin Cao⁴, Paul K.S. Chan^{2,5}, W.M. Kyaw³, Timothy M. Ilviki⁶, Wilson W.S. Tam⁷, Catherine S.K. Cheung¹, Irene M.H. Yung¹,
Eur Respir J 2014; in press | DOI: 10.1183/09031936.00169714

Системные ГКС
ухудшают
течение гриппа!

2649 взрослых пациентов, госпитализированных с гриппом в 2008-2011 г.г.

Первичный исход – 30-дневная летальность

Независимые предикторы благоприятного исхода:

- назначение ингибиторов нейраминидазы (aHR 0,28, 95% CI 0,19-0,43) (как в первые 2 дня, так и с 3 по 5 день болезни)
- длительный прием статинов (aHR 0,44, 95% CI 0,23-0,84)

Независимые предикторы летального исхода:

- **применение системных ГКС** (aHR 1,73, 95% CI 1,14-2,62)
- вторичные инфекции (aHR 2,18, 95% CI 1,52-3,11)

Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis

J.-W. Yang^{1,2}, L.-C. Fan², X.-Y. Miao², B. Mao^{1,2}, M.-H. Li^{1,2}, H.-W. Lu², S. Liang² and J.-F. Xu^{1,2}

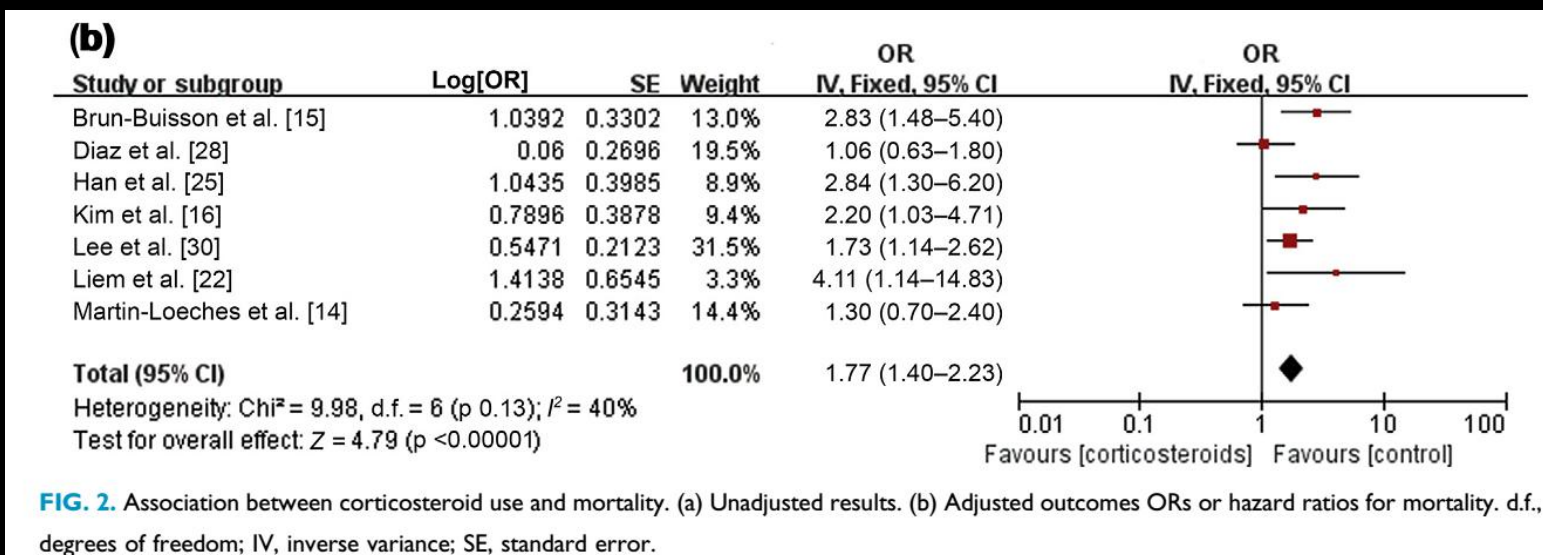
1) Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai and 2) Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Soochow University, Suzhou, China

Clin Microbiol Infect 2015; **21**: 956–963

Системные ГКС
ухудшают
течение гриппа!

Мета-анализ, 19 исследований, ~ 5000 пациентов

Применение системных ГКС статистически значимо ассоциировано с увеличением летальности (ОР 1,98, 95% ДИ 1,62-2,43, $p < 0,00001$) и развитием нозокомиальных инфекций (ОР 3,16, ДИ 2,09-4,78), удлинением времени на ИВЛ и нахождения в ОРИТ



Принцип 6. Оптимальная длительность терапии («не больше – не меньше» - определяется прежде всего клинико-лабораторной динамикой заболевания)

Руководство	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.



www.infectology.bsmu.by –
официальный сайт кафедры

Грипп - это...

- острое инфекционное заболевание с высокой лихорадкой и выраженным интоксикационным синдромом
- инфекция, легко распространяющаяся от пациента к пациенту и по...
- ин...
- ин...
- заб...
- па...
- 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



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

обсуждение проблем реальной клинической практики, возникающих

- 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... 127
Hosts... 35

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