

Диагностика и лечение внебольничной пневмонии

Рекомендации Американского общества инфекционистов

2003

Введение

Рекомендации по лечению внебольничной пневмонии у взрослых с нормальным иммунитетом выпускались Американским обществом инфекционистов в 1998 и 2000 гг. [1, 2]. В связи с ростом устойчивости к антимикробным средствам и другими событиями было ясно: чтобы идти в ногу со временем и отвечать на насущные вопросы, рекомендации должны обновляться каждые два-три года.

Основное внимание мы уделили вопросам, которые сочли наиболее важными для практикующего врача. В их числе — выбор начальной эмпирической терапии. Краткие сведения по всем основным вопросам даны в разделе «Основные рекомендации», здесь же приводится прогностическая система PORT, позволяющая оценить риск летального исхода пневмонии, даны таблицы, позволяющие выбрать препарат для начальной эмпирической терапии. В следующем разделе, «Частные вопросы», эти и другие темы рассматриваются более углубленно. Для каждой рекомендации в скобках указан ее класс настоятельности и обоснованности, определения этих классов даны в табл 5.

Основные рекомендации

Решение о госпитализации

Вопрос о том, где лечить больного — на дому или в больнице следует решать в три этапа: 1) выявить сопутствующие заболевания, из-за которых оставлять больного дома небезопасно; 2) оценить группу риска по системе PORT (табл. 1). Больным с I, II и III группой риска рекомендуется амбулаторное лечение; 3) оценить ситуацию в целом (A-II).

У госпитализированных больных в/в введение антибиотиков можно заменить на прием внутрь, если

состояние больного улучшилось, если он может глотать препарат, если нет нарушений гемодинамики и нарушений всасывания (A-I).

Выписать больного из стационара можно в том случае, если в течение последних суток у него отмечается не более одного из следующих симптомов (B-I):

- температура тела $> 37,8^{\circ}\text{C}$,
- ЧСС $> 100 \text{ мин}^{-1}$,
- частота дыхания $> 24 \text{ мин}^{-1}$,
- систолическое АД $< 90 \text{ мм рт. ст.}$,
- $\text{S}_a\text{O}_2 < 90\%$,
- неспособность принимать препараты внутрь.

Лабораторные исследования

Рентгенография грудной клетки показана всем больным с подозрением на пневмонию (A-II).

Лабораторные исследования. Всем госпитализированным с пневмонией делают общий анализ крови, определяют уровни азота мочевины крови (АМК), глюкозы, электролитов и биохимические показатели функции печени, а также насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови (S_aO_2) (B-II). Больным в возрасте от 15 до 54 лет после получения письменного согласия проводят исследование на ВИЧ.

Выявление возбудителя у амбулаторных больных: стандартных исследований нет; полезную информацию может дать исследование высушенного на воздухе мазка мокроты, полученной до начала лечения при откашливании (C-III).

Выявление возбудителя у госпитализированных: до начала лечения проводят 2 посева крови (A-II), посев и исследование окрашенных по Граму мазков мокроты (B-II). Проба мокроты должна быть получена до начала лечения, при сильном откашливании. Ее нужно быстро доставить в лабораторию и исследовать в ближайшие часы (B-II). Данные микроскопии по отношению к результатам посева имеют вспомогательное значение, за исключением *Mycobacteria* spp. и

Legionella spp. Пункционная коникотомия, трансторакальная пункция и бронхоскопия проводятся только в особых случаях и выполняются опытным специалистом (B-III). Стимуляция отхождения мокроты оправдана только для выявления *Mycobacterium tuberculosis* и *Pneumocystis carinii* (A-I).

Выявление отдельных возбудителей

***Legionella* spp.** Исследование на легионелл показано всем больным, госпитализированным с пневмонией неясной этиологии (C-II). Это исследование рекомендуется при тяжелой пневмонии неясной этиологии, требующей госпитализации в отделение реанимации, при вспышке пневмонии и при неэффективности лечения β -лактамами антибиотиками (A-III).

***Chlamydia pneumoniae*.** Подтвердить этиологическую роль *Chlamydia pneumoniae* можно методом микроиммунофлюоресценции (диагностическими критериями служат нарастание титра IgG в парных сыворотках в 4 раза или титр IgM $\geq 1:16$), выделением возбудителя в культуре клеток или исследованием мокроты методом ПЦР (при условии, что используются стандартизованные реагенты) (B-II).

***Streptococcus pneumoniae*.** Исследование мочи на пневмококковый антиген проводится в дополнение к обязательным посеву крови и мокроты и окраске мокроты по Граму и позволяет быстро уточнить диагноз (B-II).

Вирус гриппа. Для быстрой диагностики гриппа с целью выяснения эпидемиологической ситуации и подбора лечения рекомендуются экспресс-методы выявления антигена вируса гриппа (C-II). Предпочтительны методы, позволяющие дифференцировать грипп А и В (C-III).

Респираторный синцитиальный вирус. Исследования на антиген респираторного синцитиального вируса широко доступны, однако у взрослых они недостаточно чувствительны и поэтому не рекомендуются (C-III).

Биотерроризм. При подозрении на биотерроризм для диагностики легочной формы сибирской язвы используют посев крови (A-I) и КТ грудной клетки (A-I); для диагностики легочной чумы — посев крови, окраску по Граму и посев мокроты (A-I); для диагностики легочной формы туляремии — посев крови и мокроты или мазков из глотки. Исследования проводятся в лаборатории с 3-м уровнем биологической защиты (A-I).

Тяжелый острый респираторный синдром. Диагноз ставят по клиническим и эпидемиологическим признакам, а также результатам исследований на коронавирус (A-I). Для лабораторной диагностики рекомендуются: 1) выделение вируса в культуре клеток; 2) выявление антител к вирусу в острой стадии заболевания или в дальнейшем; 3) выявление РНК ТОРС-коронавируса методом ПЦР или в двух различных пробах, или двумя разными наборами праймеров (отдавать предпочтение какому-либо из этих методов преждевременно).

Интерпретация результатов посева

Микроорганизм считается возбудителем пневмонии, если он выделен из стерильной в норме жидкости (крови, плевральной жидкости, аспирата, полученного при пункционной коникотомии или трансторакальной пункции) или из мокроты, при условии что данный микроорганизм не встречается в составе микрофлоры верхних дыхательных путей (*Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella* spp., вирус гриппа, респираторный синцитиальный вирус, аденовирус, вирус парагриппа, ТОРС-коронавирус, *Pneumocystis carinii*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*) (A-I).

Микроорганизм считается вероятным возбудителем пневмонии, если он относится к числу возможных возбудителей пневмонии и на фоне характерной клинической картины обнаружен в мазке мокроты (полученной при откашливании или бронхоскопии) или посева мокроты; при посеве должен быть выраженный рост колоний для количественного анализа или умеренный или интенсивный рост для полуколичественного анализа (B-II).

Серологические методы в острой стадии болезни, как правило, бесполезны (C-III), однако могут использоваться для эпидемиологических исследований. Для диагностики некоторых инфекций, в частности вызванных *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella* spp., разрабатываются методы олигонуклеотидных зондов и амплификации нуклеиновых кислот. Эти методы не одобрены FDA и поэтому пока не рекомендуются; их применение ограничено научно-исследовательскими лабораториями, предварительные результаты их использования противоречивы (C-III).

Антимикробная терапия

Этиотропная терапия

***Streptococcus pneumoniae*.** Если у больного нет менингита, возбудитель считается чувствительным к цефотаксиму и цефтриаксону, если МПК этих препаратов ≤ 1 мг/л, умеренно устойчивым, если МПК ≤ 2 мг/л; и устойчивым, если МПК ≥ 4 мг/л (A-III). Цефотаксим и цефтриаксон предпочтительны для парентеральной терапии пневмококковой пневмонии (в отсутствие менингита), вызванной штаммами с той или иной степенью устойчивости к пенициллину, для которых МПК цефотаксима и цефтриаксона < 2 мг/л (B-III). Из антибиотиков для приема внутрь при лечении пневмококковой пневмонии предпочтителен амоксициллин, при условии что штамм чувствителен к нему (B-II).

В ожидании результата посева эмпирическое лечение больных, нуждающихся в госпитализации в терапевтическое отделение, можно начинать с комбинации β -лактамного антибиотика с макролидом или одного фторхинолона (A-I). Тяжелобольным, нуждающимся в госпитализации в отделение реанимации, у которых нет оснований подозревать инфекцию вы-

званную *Pseudomonas* spp., следует назначить β-лактаманый антибиотик в комбинации с макролидом или респираторным фторхинолоном (В-III). При получении результатов посева, подтверждающих пневмококковую пневмонию с бактериемией, и в отсутствие признаков смешанной инфекции лечение подбирают в соответствии с данными чувствительности *in vitro*. Если возбудитель чувствителен к пенициллину, можно назначить монотерапию β-лактаманым антибиотиком (бензилпенициллином или амоксициллином) (В-II). Если возбудитель устойчив к пенициллину, назначают цефотаксим, цефтриаксон, респираторный фторхинолон или другой препарат с доказанной к нему чувствительностью *in vitro* (А-III).

Legionella spp. Если есть основания подозревать болезнь легионеров по эпидемиологическим данным, специфическое лечение рекомендуется даже при отрицательном результате лабораторных исследований (В-III). Для лечения болезни легионеров в стационаре предпочтительны азитромицин или фторхинолоны (моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин; гемифлоксацин выпускается только в форме для приема внутрь) (В-II). Больным, которые не нуждаются в госпитализации, можно назначать эритромицин, доксициклин, азитромицин, кларитромицин или фторхинолоны (А-II). Лечение нужно начинать как можно раньше (А-II).

Грипп. При гриппе А эффективно рано начатое лечение (в течение 48 ч от появления симптомов) амантадином, римантадином, оселтамивиром и занамивиром, а при гриппе В — оселтамивиром и занамивиром (В-I). Эти препараты не рекомендуется назначать больным с неосложненным гриппом спустя более 48 ч от начала заболевания (D-I), однако их можно назначать госпитализированным больным, чтобы уменьшить выделение вируса в окружающую среду, и больным с гриппозной пневмонией (С-III).

Герпесвирусы. Пневмонию, вызванную вирусом *varicella-zoster* или вирусом простого герпеса, следует лечить ацикловиром парентерально (А-II).

Другие вирусы. Эффективность каких-либо противовирусных средств при парагриппозной, аденовирусной, метапневмовирусной пневмонии, а также хантавирусном легочном синдроме, ТОРС и пневмонии, вызванной респираторным синцитиальным вирусом, у взрослых не доказана (D-I).

Эмпирическая терапия

Рекомендации по выбору эмпирической терапии даны в табл. 1 и 2.

При подозрении на осложнение гриппа бактериальной суперинфекцией эмпирическая терапия должна быть активной в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*. В этих случаях можно использовать амоксициллин/клавуланат, цефподоксим, цефprozил, цефуроксим и респираторные фторхинолоны (В-III). Фторхинолоны (гатифлоксацин, гемифлоксацин,

левофлоксацин и моксифлоксацин) рекомендуются для начальной эмпирической терапии внебольничной пневмонии у ряда амбулаторных больных (А-I). При неосложненной пневмонии у амбулаторных больных обычно предпочтительны другие антибиотики (макролиды и доксициклин) (А-I). Фторхинолоны (гатифлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин) могут использоваться в качестве монотерапии у больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в терапевтическое отделение (А-I). За исключением гемифлоксацина (он не выпускается в формах для в/в введения), фторхинолоны можно назначать в составе комбинированной терапии больным с внебольничной пневмонией, госпитализированным в отделение реанимации (С-III).

У амбулаторных больных без сопутствующих заболеваний и не получавших в последнее время антибиотиков макролиды можно назначать в качестве монотерапии (А-I). Для эмпирической терапии у амбулаторных больных с подозрением на устойчивость возбудителя и у госпитализированных больных макролиды назначают в сочетании с β-лактаманым антибиотиком (А-I).

Для лечения внебольничной пневмонии телитромицин может использоваться как альтернатива макролидам. Однако FDA этот препарат еще не одобрен.

Частные вопросы

Тяжелый острый респираторный синдром. Врачи должны проявлять настороженность в отношении ТОРС, поскольку инфекция быстро распространяется на тесно контактирующих с больным лиц, включая медицинских работников и членов семьи, и представляет серьезную эпидемиологическую угрозу (А-III). Основную роль играет симптоматическое лечение (В-III). Профилактика заключается в соблюдении мер предосторожности в отношении больных с подтвержденным или подозреваемым ТОРС. Эти меры включают универсальные меры предосторожности (мытьё рук, использование халатов, перчаток, масок и защитных очков) и меры защиты от воздушно-пылевой передачи инфекции (размещение больных в палатах с приточно-вытяжной вентиляцией, надевание респиратора класса N95 и выше перед входом в палату) (А-I).

Пневмония у пожилых. У пожилых антимикробную терапию подбирают по тем же правилам, что и у остальных взрослых с внебольничной пневмонией (В-III).

Биотерроризм. Врачи должны знать о проявлениях биотерроризма и о том, какие противоэпидемические меры следует предпринять при подозрении на него (А-III). Диагностика и лечение проводятся в соответствии с рекомендациями Центра по защите гражданского населения от биологического оружия при Университете Джонса Хопкинса (А-I).

Таблица 1. Эмпирическая терапия бактериальной внебольничной пневмонии у взрослых с нормальным иммунитетом

Клиническая ситуация	Рекомендуемое лечение
Амбулаторный больной	
Без сопутствующих заболеваний	
В последнее время не получал антибиотиков	Макролид ^а или доксициклин
В последнее время получал антибиотик ^б	Респираторный фторхинолон ^в , или новый макролид ^г плюс амоксициллин в высокой дозе ^д , или новый макролид плюс амоксициллин/клавуланат в высокой дозе ^е
С сопутствующими заболеваниями (ХОЗЛ, сахарный диабет, почечная или сердечная недостаточность, злокачественные новообразования)	
В последнее время не получал антибиотиков	Новый макролид ^г или респираторный фторхинолон ^в
В последнее время получал антибиотик	Или респираторный фторхинолон ^в , или новый макролид плюс β-лактамы антибиотик ^ж
Подозрение на аспирационную пневмонию	Амоксициллин/клавуланат или клиндамицин
Грипп с бактериальной суперинфекцией	Респираторный фторхинолон ^в или β-лактамы антибиотик ^ж
Госпитализированный больной	
Терапевтическое отделение	
В последнее время не получал антибиотиков	Респираторный фторхинолон ^в , или новый макролид плюс β-лактамы антибиотик ^з
В последнее время получал антибиотик	Новый макролид плюс β-лактамы антибиотик, или респираторный фторхинолон ^в (выбор зависит от принимавшихся ранее антибиотиков)
Отделение реанимации	
Нет подозрений на инфекцию, вызванную <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Бета-лактамы антибиотик ^з плюс или новый макролид, или респираторный фторхинолон ^в
Нет подозрений на инфекцию, вызванную <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , но у больного аллергия на β-лактамы антибиотик	Респираторный фторхинолон ^в с клиндамицином или без него
Подозрение на инфекцию, вызванную <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^и	1) Препарат, активный против <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^к , плюс ципрофлоксацин (Ципробай), или 2) препарат, активный против <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , плюс аминогликозид ^л плюс респираторный фторхинолон ^в или макролид
Подозрение на инфекцию, вызванную <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^и , у больного с аллергией на β-лактамы антибиотик	1) Азтреонам плюс левофлоксацин, ^м или 2) азтреонам плюс моксифлоксацин или гатифлоксацин в сочетании с аминогликозидом или без него
Дом престарелых	
Лечение в доме престарелых	Респираторный фторхинолон ^в , или амоксициллин/клавуланат плюс новый макролид
Лечение в стационаре	См. «Терапевтическое отделение» и «Отделение реанимации» выше.

ХОЗЛ — хронические обструктивные заболевания легких.

^а Эритромицин, азитромицин, кларитромицин.

^б Подразумевается, что больной получал антибиотик в течение последних 3 месяцев для лечения любого инфекционного заболевания, исключая текущее. Предшествующий прием антибиотиков повышает риск устойчивости *Streptococcus pneumoniae* и инфекции, вызванной грамотрицательными палочками. Если больной недавно принимал фторхинолоны, назначают антибиотик других классов, и наоборот.

^в Моксифлоксацин (Авелокс), гатифлоксацин, левофлоксацин или гемифлоксацин (гемифлоксацин выпускается только для приема внутрь; одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США; это единственный фторхинолон, одобренный для лечения инфекций, вызванных полирезистентными пневмококками; в продажу пока не поступает).

^г Азитромицин или кларитромицин.

^д Доза: 1 г внутрь 3 раза в сутки.

^е Доза: 2 г внутрь 2 раза в сутки.

^ж Амоксициллин в высокой дозе, амоксициллин/клавуланат в высокой дозе, цефподоксим, цефпрозил или цефуросим.

^з Цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин/сульбактам или эртапенем; эртапенем был недавно одобрен для данной клинической ситуации (парентеральное введение 1 раз в сутки), однако опыт его применения крайне ограничен.

^и *Pseudomonas aeruginosa* требует особого лечения, поэтому оговаривается отдельно. Факторы риска инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, включают тяжелые органические заболевания легких (например, бронхоэктазы), недавнее лечение антибиотиками и лечение в стационаре (особенно в отделении реанимации). Больным, госпитализированным с внебольничной пневмонией в отделение реанимации, обязательно следует назначить антибиотик, активные против *Streptococcus pneumoniae* и *Legionella* spp. Против большинства штаммов *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* активны такие β-лактамы антибиотик, как пиперациллин/тазобактам, имипенем, меропенем и цефепим. Эти антибиотик можно применять и при подозрении на относительно редких возбудителей внебольничной пневмонии, включая *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. и других грамотрицательных бактерий.

^к Пиперациллин, пиперациллин/тазобактам, имипенем, меропенем или цефепим.

^л Показано, что у пожилых, получающих аминогликозиды, результаты лечения хуже [47].

^м Доза для госпитализированных больных: 750 мг 1 раз в сутки.

Таблица 2. Препараты для эмпирической терапии внебольничной пневмонии: преимущества и недостатки

Препараты	Преимущества	Недостатки
Амбулаторные больные		
Макролиды (азитромицин, кларитромицин, эритромицин)	<p>Активны против большинства распространенных возбудителей, включая атипичных.</p> <p>Устойчивость <i>Streptococcus pneumoniae in vitro</i> может быть обманчивой, поскольку М-фенотип клинически может не проявиться [137], а концентрация препарата в альвеолярной жидкости или внутри клеток может быть важнее для определения активности <i>in vitro</i>, чем концентрация в сыворотке [189, 190].</p> <p>Клинические испытания показали неизменно хорошие результаты [191–194], включая активность против штаммов, устойчивых <i>in vitro</i> [195].</p> <p>Азитромицин и кларитромицин нужно принимать 1 раз в сутки, они хорошо переносятся</p>	<p>К макролидам устойчивы 20–30% штаммов <i>Streptococcus pneumoniae</i> [137–140, 146–148], отмечено появление устойчивости <i>in vitro</i> во время лечения [144].</p> <p>Вторичная бактериемия, вызванная устойчивыми к макролидам пневмококками, возникает чаще, чем вторичная бактериемия при лечении β-лактамами антибиотиками или фторхинолонами [150, 151, 196, 197].</p> <p>Эритромицин плохо переносится и слабо активен против <i>Haemophilus influenzae</i></p>
Амоксициллин	<p>Амоксициллин — лучший препарат для приема внутрь при инфекциях, вызванных чувствительными штаммами <i>Streptococcus pneumoniae</i>.</p> <p>В дозе 3–4 г/сут активен против 90–95% штаммов <i>Streptococcus pneumoniae</i> [138, 198, 199].</p> <p>Рекомендуется для эмпирической амбулаторной терапии внебольничной пневмонии многими европейскими рекомендациями [200] и рекомендациями Центра по контролю заболеваемости [26]</p>	<p>Не действует на атипичных возбудителей и бактерии, вырабатывающие β-лактамазы.</p> <p>В последних публикациях мало данных об эффективности препарата</p>
Амоксициллин/клавуланат	<p>По сравнению с амоксициллином спектр активности <i>in vitro</i> включает бактерии, вырабатывающие β-лактамазы, (включая большинство штаммов <i>Haemophilus influenzae</i>, чувствительных к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i> и анаэробов) [201].</p> <p>Эффективность подтверждена клиническими испытаниями [202, 203].</p> <p>Рекомендуется для эмпирической амбулаторной терапии внебольничной пневмонии многими европейскими рекомендациями [200] и рекомендациями Центра по контролю заболеваемости [26].</p>	<p>Не действует на атипичных возбудителей.</p> <p>Препарат дороже амоксициллина и чаще вызывает желудочно-кишечные побочные эффекты.</p> <p>В последних публикациях мало данных об эффективности препарата</p>
Цефалоспорины внутрь (цефподоксим, цефпрозил и цефуроксим аксетил)	<p>Активны против 75–85% штаммов <i>Streptococcus pneumoniae</i> и против всех штаммов <i>Haemophilus influenzae</i> [198, 204].</p> <p>Эффективность амбулаторного лечения внебольничной пневмонии подтверждена клиническими испытаниями [203, 205]</p>	<p>Все цефалоспорины (как и остальные β-лактамы антибиотиков) не действуют на атипичных возбудителей.</p> <p>Амоксициллин более надежен против <i>Streptococcus pneumoniae</i> [198, 204, 205] (цефпрозил и цефподоксим более активны, чем цефуроксим)</p>
Доксициклин	<p>Активен против 90–95% штаммов <i>Streptococcus pneumoniae</i> [138]; также активен против <i>Haemophilus influenzae</i>, атипичных возбудителей и бактерий, используемых в качестве биологического оружия категории А [91, 92, 97, 103].</p> <p>Недавнее исследование подтверждает хорошие результаты лечения внебольничной пневмонии у стационарных больных [206].</p> <p>Обычно хорошо переносится, недорог</p>	<p>Очень мало клинических данных об использовании препарата при внебольничной пневмонии; препарат редко используется [207]</p>

Таблица 2 (продолжение). Препараты для эмпирической терапии внебольничной пневмонии: преимущества и недостатки

Препараты	Преимущества	Недостатки
Амбулаторные больные (окончание)		
Фторхинолоны (гatifлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин)	<p>В США фторхинолоны активны против > 98% штаммов <i>Streptococcus pneumoniae</i>, включая пенициллиноустойчивые штаммы [138, 140, 178, 208–211].</p> <p>Сравнительные клинические исследования показывают, что фторхинолоны не уступают и даже превосходят по эффективности другие часто используемые антибиотики [212–214]; метаанализ показал, что при лечении фторхинолонами результаты значительно лучше, чем при лечении β-лактамами антибиотиками или макролидами [215].</p> <p>Активны против <i>Haemophilus influenzae</i>, атипичных возбудителей, чувствительных к метициллину <i>Staphylococcus aureus</i>, а также бактерий, использующихся в качестве биологического оружия категории А [91, 92, 95, 97, 102, 106].</p> <p>Препараты достаточно принимать 1 раз в сутки, хорошо переносятся</p>	<p>Вызывает тревогу чрезмерное употребление фторхинолонов и распространение устойчивых <i>Streptococcus pneumoniae</i> [165–168, 170–179]; описаны случаи неэффективности фторхинолонов вследствие развития устойчивости к ним в ходе лечения [216, 217]; в некоторых районах отмечено распространение устойчивых штаммов (в частности, 23F) [218–220]; устойчивость к фторхинолонам обычно сочетается с устойчивостью к макролидам и β-лактамам антибиотикам [220].</p> <p>Фторхинолоны стоят дороже других антибиотиков сходного спектра действия, в том числе доксициклина и эритромицина</p>
Клиндамицин	<p>Активен против 90% штаммов <i>Streptococcus pneumoniae</i> [138, 204].</p> <p>Хорошая активность <i>in vitro</i>, доказанная эффективность при анаэробных инфекциях [221, 222] и токсическом шоке, развившемся на фоне пневмонии, вызванной <i>Streptococcus pyogenes</i> [223]</p>	<p>Не действует против <i>Haemophilus influenzae</i> и атипичных возбудителей.</p> <p>Мало данных об использовании при внебольничной пневмонии.</p> <p>Часто вызывает понос и псевдомембранозный колит</p>
Макролид плюс амоксициллин/клавуланат	<p>Макролид дополняет антибактериальный спектр амоксицилина/клавуланата (см. выше) активностью против атипичных возбудителей</p>	<p>Мало публикаций по использованию у амбулаторных больных.</p> <p>Требуются высокие дозы амоксицилина/клавуланата (4 г/сут).</p> <p>Часто возникают желудочно-кишечные нарушения.</p> <p>Маловероятно, что комбинация будет активна против пневмококков, устойчивых к фторхинолонам [178, 219].</p> <p>Все чаще встречаются штаммы <i>Streptococcus pneumoniae</i>, устойчивые к макролидам и пенициллину сразу [224]</p>
Госпитализированные больные		
Фторхинолоны (гatifлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин)	<p>Широкий спектр активности против наиболее вероятных возбудителей внебольничной пневмонии (см. выше).</p> <p>Многочисленными исследованиями (в числе которых ретроспективный анализ данных Медикэр, включавший госпитализированных больных) показано, что смертность при лечении фторхинолонами значительно ниже, чем при монотерапии макролидами или цефалоспоридами [47].</p> <p>Эффективны при тяжелых инфекциях, включая пневмококковую пневмонию с бактериемией [150, 215].</p> <p>Доступны в формах для приема внутрь и парентерального введения, что упрощает переход с в/в введения препарата на прием внутрь (исключением является гемифлоксацин, он выпускается только для приема внутрь)</p>	<p>Вызывает опасения рост устойчивости (см. выше) [165–168, 170–179, 218].</p> <p>Описаны случаи клинической неэффективности лечения, обусловленные устойчивостью возбудителя [216, 217]</p>

Таблица 2 (продолжение). Препараты для эмпирической терапии внебольничной пневмонии: преимущества и недостатки

Препараты	Преимущества	Недостатки
Госпитализированные больные (продолжение)		
Макролиды (азитромицин и эритромицин)	Спектр активности <i>in vitro</i> приведен выше. Эффективность при внебольничной пневмонии подтверждена обширными данными клинических испытаний [191–194]. Азитромицин включен во многие современные рекомендации по лечению внебольничной пневмонии [200], в том числе рекомендации Американского общества инфекционистов [225]	Ретроспективный анализ, включавший 14 000 госпитализированных по линии Медикэр больных за 1998–1999 гг., показал, что смертность при монотерапии макролидами была значительно выше, чем при монотерапии фторхинолонами или терапии цефалоспорином в сочетании с макролидом [47]. Отмечается рост устойчивости <i>Streptococcus pneumoniae in vitro</i> — см. выше [137–140, 146–148]. Вторичная бактериемия, вызванная устойчивыми штаммами <i>Streptococcus pneumoniae</i> , развивается редко, но все же чаще, чем при лечении другими препаратами [150, 151, 196, 197]
Цефалоспорины (цефтриаксон и цефотаксим)	Считаются препаратами выбора (наряду с бензилпенициллином) при внебольничной пневмонии, вызванной чувствительными штаммами <i>Streptococcus pneumoniae</i> . <i>In vitro</i> активны против 90–95% штаммов <i>Streptococcus pneumoniae</i> [140, 148]; а также против <i>Haemophilus influenzae</i> и чувствительных к метициллину штаммов <i>Staphylococcus aureus</i> . Эффективность цефалоспоринов подтверждена обширными данными клинических испытаний [226].	Не действуют на атипичных возбудителей и бактерий, используемых в качестве биологического оружия категории А. Ретроспективный анализ, включавший 14 000 госпитализированных по линии Медикэр больных за 1998–1999 гг., показал, что при монотерапии цефалоспоридами смертность выше, чем при лечении фторхинолонами или цефалоспоридами в сочетании с макролидами [47]. Все чаще встречается устойчивость <i>Streptococcus pneumoniae</i> [224].
Фторхинолон плюс цефалоспорин	Возможно усиление активности против <i>Streptococcus pneumoniae</i>	По сравнению с монотерапией фторхинолонами повышение активности не доказано
Макролид плюс цефалоспорин	Цефалоспорин высокоэффективен против <i>Streptococcus pneumoniae in vitro</i> , а макролид действует против атипичных возбудителей. Ретроспективный анализ показал, что при лечении этой комбинацией препаратов смертность ниже, чем при монотерапии у больных с пневмококкемией [48–50] и больных, получавших эмпирическое лечение пневмонии [47]	Данные о том, что при пневмококкемии комбинация макролида и цефалоспорины эффективнее монотерапии этими препаратами, были получены в неконтролируемых исследованиях [48–50] и противоречивы (персональное сообщение Р. Нокс)
Бензилпенициллин	Препарат первого ряда (наряду с цефтриаксоном, цефотаксимом и амоксициллином) при лечении инфекций, вызванных <i>Streptococcus pneumoniae</i> с подтвержденной чувствительностью к пенициллинам [138, 200, 226]. Клиническая эффективность подтверждена широким рядом публикаций	Узкий спектр действия (за исключением <i>Streptococcus pneumoniae</i> , на других распространенных возбудителей пневмонии действует слабо)
Новые препараты		
Телитромицин	<i>In vitro</i> активен против большинства <i>Streptococcus pneumoniae</i> , включая штаммы, устойчивые к макролидам; кроме того, активен против <i>Haemophilus influenzae</i> и атипичных возбудителей [156–159, 227, 228]. Благоприятная фармакокинетика [160, 161]. Клинические испытания показали, что при внебольничной пневмонии амоксициллин в высоких дозах, макролиды и trovafloxacin имеют равную эффективность [160–164], в том числе при внебольничной пневмонии, вызванной устойчивыми к β-лактамам антибиотикам штаммами <i>Streptococcus pneumoniae</i> [228]	Выпускается только в форме для приема внутрь. Данные клинических испытаний носят предварительный характер

Таблица 2 (окончание). Препараты для эмпирической терапии внебольничной пневмонии: преимущества и недостатки

Препараты	Преимущества	Недостатки
Новые препараты (окончание)		
Гемифлоксацин	Самый активный из респираторных фторхинолонов против <i>Streptococcus pneumoniae</i> in vitro. Клинические испытания показали хорошие результаты при внебольничной пневмонии [229–231]	Часто возникает сыпь, особенно у женщин < 40 лет и при приеме > 10 сут. Выпускается только в форме для приема внутрь
Эртапенем	В качестве эмпирического лечения внебольничной пневмонии по клинической эффективности сходен с цефтриаксоном [232]. Вводится парентерально, 1 раз в сутки. По активности против <i>Streptococcus pneumoniae</i> in vitro равен цефтриаксону и цефотаксиму [138]	Выпускается только в форме для парентерального введения. Не действует на атипичных возбудителей и менее активен против <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , чем имипенем
Линезолид	In vitro активен против большинства грамположительных бактерий, включая полирезистентные <i>Streptococcus pneumoniae</i> и <i>Staphylococcus aureus</i> [233]. При пневмококковой пневмонии по эффективности близок к цефтриаксону [234, 235]. Выпускается в формах для приема внутрь и парентерального введения	Не подтверждена активность против атипичных возбудителей. Мало изучен при внебольничной пневмонии по сравнению с другими антибиотиками. Вызывают опасение чрезмерное назначение препарата, его дороговизна, лекарственные взаимодействия и токсичность [234]

Примечание. Продолжительность лечения (рекомендации Центра по контролю заболеваемости): *Streptococcus pneumoniae* — до нормализации температуры тела на протяжении 72 ч (С-III); *Mycoplasma pneumoniae* — длительность лечения новыми препаратами пока не ясна; *Chlamydia pneumoniae* — многочисленные клинические испытания показали, что хорошие результаты дает курс антибиотиков на 7–14 сут (А-I); *Legionella* spp. — 10–21 сут (В-II); возбудители, которые могут вызвать некроз легочной ткани (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp. и анаэробы), — 2 недели (В-II).

Показатели качества лечения

У госпитализированных больных до начала антибактериальной терапии следует сделать два посева крови (В-III).

Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии должна быть начата в течение 4 ч после поступления в стационар (В-III).

Курильщикам следует настоятельно рекомендовать отказаться от курения (В-II).

Исследования на легионелл (посев или выявление антигена в моче) проводятся 50% больных, госпитализированных в отделение реанимации с пневмонией неясной этиологии (А-III).

В течение 8 ч после поступления в стационар больным проводится исследование газов крови (А-III).

Диагноз внебольничной пневмонии по МКБ-9 ставится при наличии инфильтрата на рентгенограмме грудной клетки (или обнаруженного другими методами лучевой диагностики), при условии что исключен СПИД и нейтропения (А-I).

Профилактика внебольничной пневмонии

Согласно рекомендациям Консультативного комитета по иммунизации (ACIP) иммунизация инактивированной противогриппозной вакциной показана всем лицам старше 50 лет, а также другим лицам с риском осложнений гриппа и членам их семьи (А-I). Инактивированная вакцина для в/м введения предпочтительна для большинства лиц с риском ослож-

нений гриппа, для членов их семьи и для медицинских работников (А-I). Живая вакцина для интраназального введения может применяться у лиц 5–49 лет, у которых нет иммунодефицита, бронхиальной астмы и других хронических заболеваний (С-I). Осенью и зимой вакцинацию против гриппа следует предлагать всем стационарным больным при выписке и амбулаторным больным (С-III). Ежегодную вакцинацию против гриппа должны проходить медицинские работники стационарных и амбулаторных медицинских учреждений, а также интернатов и домов престарелых (А-I). Согласно рекомендациям ACIP вакцинация пневмококковой полисахаридной вакциной показана лицам старше 65 лет, а также больным с рядом сопутствующих заболеваний (В-II). Вакцинацию можно проводить при выписке из стационара или в ходе амбулаторного лечения (С-III).

Частные вопросы

Решение о госпитализации

Рекомендация 1. Вопрос о том, где лечить больного — на дому или в больнице, следует решать в три этапа: 1) выявить сопутствующие заболевания, из-за которых оставлять больного дома опасно; 2) определить группу риска по системе PORT (больным с I, II и III группой риска рекомендуется амбулаторное лечение); 3) оценить ситуацию в целом (А-II).

Рекомендация 2. Выписать больного из стационара можно в том случае, если в течение последних суток у него отмечается не более 1 из следующих симптомов (исходные отклонения не учитываются): температура тела $> 37,8^{\circ}\text{C}$, ЧСС $> 100 \text{ мин}^{-1}$, частота дыхания $> 24 \text{ мин}^{-1}$, систолическое АД $< 90 \text{ мм рт. ст.}$, $\text{S}_a\text{O}_2 < 90\%$, неспособность принимать препараты внутрь (B-I).

Комментарии. Решение о госпитализации — по-прежнему одно из самых важных в лечении внебольничной пневмонии. Оно в немалой степени определяет выбор антибиотиков и путь их введения, характер медицинского наблюдения и возможности оказания медицинской помощи. Нередко это решение приходится принимать в приемном отделении: в США туда обращается 75% больных пневмонией, общее число которых достигает 1 млн в год.

В двух недавних публикациях предлагается принимать решение о госпитализации в три этапа [3, 4]. В первую очередь следует выяснить сопутствующие заболевания, при которых оставлять больного дома опасно. Это выраженные нарушения гемодинамики, острая гипоксемия или постоянная потребность в ингаляциях кислорода, неспособность принимать препараты внутрь и другие сопутствующие заболевания, требующие госпитализации. На втором этапе определяют группу риска по системе PORT (стр. 23). Больных из I, II и III групп риска рекомендуется лечить амбулаторно. На третьем этапе врач оценивает общее состояние больного и факторы, из-за которых лечение на дому нежелательно (например, ослабленное состояние больного, плохие социальные условия, психические заболевания, наркомания, бездомность). Именно за этим этапом остается последнее решение.

В настоящее время для определения показаний к госпитализации при внебольничной пневмонии целый ряд североамериканских практических рекомендаций предлагает использовать систему PORT [2, 5, 6]. Предварительные результаты исследования «Тактика приемных отделений при внебольничной пневмонии» показывают, что использование приемными отделениями системы PORT существенно повысило долю больных, лечившихся амбулаторно, причем на исход лечения это не повлияло (смертность и частота последующей госпитализации не возросли) [7]. В этом контролируемом исследовании, в котором участвовали 32 приемных отделения больниц и более 3200 больных с внебольничной пневмонией, показано, что соблюдение критериев системы PORT статистически значимо повысило долю больных с низким риском, пролеченных амбулаторно.

Авторы рекомендуют использовать систему PORT для деления на группы риска в сочетании с тщательным обследованием больного и оценки врачом ситуации в целом.

Хотя критерии для выписки и решение о госпитализации между собой не связаны, показано, что соблюдение этих критериев снижает смертность [8].

Больного можно выписать, если в течение суток у него отмечается не более 1 из следующих симптомов (исходные отклонения не учитываются): температура тела $> 37,8^{\circ}\text{C}$, ЧСС $> 100 \text{ мин}^{-1}$, частота дыхания $> 24 \text{ мин}^{-1}$, систолическое АД $< 90 \text{ мм рт. ст.}$, $\text{S}_a\text{O}_2 < 90\%$, неспособность принимать препараты внутрь (B-I).

Диагностика хламидийной пневмонии

Рекомендация. Подтвердить роль *Chlamydia pneumoniae* в этиологии легочной инфекции можно методом микроиммунофлюоресценции (диагностическими критериями служат нарастание титра IgG в парных сыворотках в 4 раза или титр IgM $\geq 1:16$), выделением возбудителя в культуре клеток или исследованием мокроты с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), при условии что используются стандартизованные реагенты (B-II).

Комментарии. *Chlamydia pneumoniae* — частый возбудитель респираторных инфекций; кроме того, он обнаруживается при ряде хронических заболеваний, включая ИБС. К сожалению, эталонного метода диагностики инфекций, вызванных этим микроорганизмом, не существует, поэтому данные о распространенности и заболеваемости ими сильно разнятся.

Чтобы точнее оценить роль хламидий, нужно договориться о том, какие методы диагностики считать стандартными. Поддерживая рекомендации Центра по контролю заболеваемости США и Канадского центра лабораторного контроля заболеваемости [9], авторы относят к таким стандартным методам серологические исследования, посев, ПЦР, а также выявление возбудителя в тканях с помощью иммуногистохимических и других методов.

В выборе лечения внебольничной пневмонии помогают такие методы, как выявление IgM с помощью микроиммунофлюоресценции, выделение возбудителя в культуре клеток и исследование мокроты методом ПЦР. Оценка динамики титра IgG в парных сыворотках методом микроиммунофлюоресценции и иммуногистохимические методы тоже позволяют подтвердить диагноз, но используются в основном в научно-исследовательских и эпидемиологических целях.

Из серологических методов исследования применяется только метод микроиммунофлюоресценции. Диагноз острой инфекции подтверждается при четырехкратном нарастании титра IgG в парных сыворотках или титре IgM $\geq 1:16$. Повышенный титр IgM в одной пробе сыворотки не показателен. В зависимости от методики титр антител может колебаться в 2—4 раза, поэтому исследование парных сывороток следует проводить по одной методике с одинаковыми реагентами.

Выделение возбудителя в культуре клеток важно для оценки его жизнеспособности и чувствительности к антибиотикам. Результат считается положительным после пересева на вторую культуру клеток или

после идентификации выделенного возбудителя методом ПЦР. Сегодня существует 18 методов выявления *Chlamydia pneumoniae* в клинических образцах на основе ПЦР. У каждого из них есть свои достоинства и недостатки, но только 4 метода отвечают требованиям стандартизованного исследования. Готовых наборов, одобренных FDA, пока не выпускается, поэтому ПЦР проводится только в научно-исследовательских лабораториях.

Для выявления *Chlamydia pneumoniae* в тканях используется несколько методов, включая иммунофлюоресценцию, гибридизацию *in situ* и иммуногистохимическое окрашивание. Главное достоинство этих методов в том, что они позволяют обнаружить возбудителя непосредственно в тканях и клетках.

Исследование мочи на пневмококковый антиген

Рекомендация. Исследование мочи на пневмококковый антиген проводится в дополнение к обязательным посеву крови и мокроты и окраске мокроты по Граму и позволяет (как и микроскопия окрашенного мазка мокроты) быстро уточнить диагноз (В-II).

Комментарии. Недавно одобренное FDA исследование мочи на пневмококковый антиген уже нашло свое применение в диагностике пневмококковой пневмонии у взрослых. Исследование представляет собой иммунохроматографический мембранный анализ (ИХА) на общий для всех серотипов пневмококков полисахарид клеточной стенки. Главные достоинства метода — простота и быстрый результат (исследование занимает около 15 мин, исследуется нецентрифугированная моча).

По сравнению с обычными методами диагностики пневмококковой пневмонии чувствительность ИХА у взрослых — в зависимости от того, какой метод использовался в качестве эталона, — составляет 50–80%, а специфичность — 90% [10–15]. Чувствительность метода у взрослых с пневмококковой пневмонией составляет 70–90%. В одном из самых крупных опубликованных на сегодняшний день исследований Gutierrez и соавт. [15] провели ИХА центрифугированных проб мочи, взятых у 452 взрослых с внебольничной пневмонией. Пневмококковый антиген обнаружен у 19 из 27 (70%) больных с подтвержденной пневмококковой пневмонией. Кроме того, антиген был выявлен еще у 69 из 269 больных (26%), у которых стандартные методы возбудителя не обнаружили. Это говорит о том, что в значительной доле случаев, не выявленных стандартными микробиологическими методами, диагноз можно поставить с помощью ИХА. В то же время метод дал положительный результат у 16 из 156 больных (10%) с пневмонией непневмококковой этиологии, что указывает на его недостаточную специфичность.

В исследованиях у детей ИХА показал низкую специфичность [16–18]. В работе Dowell и соавт. [18] вероятность положительного результата у 88 детей с пневмококковой пневмонией не превышала таковую

у 148 здоровых детей и была значительно выше у носителей пневмококков в носоглотке. Таким образом, метод не позволяет отличить детей с пневмонией и носительством, а у взрослых, хотя специфичность и выше, роль носительства подробно не изучалась. Другие недостатки метода в том, что положительный результат возможен при бактериемии, вызванной *Streptococcus oralis* и *Streptococcus mitis*, поскольку у них общий со *Streptococcus pneumoniae* полисахаридный антиген клеточной стенки, а также в возможных расхождениях при трактовке слабоположительного результата [19].

У взрослых ИХА помогает уточнить возбудителя внебольничной пневмонии и при положительном результате позволяет выбрать антибиотики более узкого спектра действия. Этот метод особенно ценен у больных, которые к началу обследования уже получали антибиотики. Он не заменяет посева, так как необходимо определить чувствительность возбудителя, чтобы правильно подобрать антибиотики. Уточнить клиническое значение ИХА можно будет после дальнейших исследований. Следует помнить, что возможен ложноположительный результат исследования у носителей пневмококков с пневмонией другой этиологии.

Исходя из вышесказанного, авторы считают исследование полезным дополнением к посеву крови и другим стандартным методам диагностики пневмококковой пневмонии у взрослых. Однако столь же быстрый и не менее информативный результат в ряде случаев даст микроскопия окрашенных мазков мокроты.

Новые критерии устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к цефотаксиму и цефтриаксону

Рекомендация 1. В отсутствие менингита *Streptococcus pneumoniae* считается чувствительным к цефотаксиму и цефтриаксону, если МПК этих препаратов ≤ 1 мг/л, умеренно устойчивым, если МПК = 2 мг/л; и устойчивым, если МПК ≥ 4 мг/л (А-III).

Рекомендация 2. При пневмонии, вызванной пенициллиноустойчивыми пневмококками, в отсутствие менингита для парентеральной терапии препаратами первого ряда служат цефотаксим и цефтриаксон, при условии что их МПК < 2 мг/л (В-III).

Рекомендация 3. Для лечения пневмококковой пневмонии препаратами для приема внутрь предпочтителен амоксициллин, при условии что штамм чувствителен к нему (В-II).

Комментарии. С января 2002 г. Национальная комиссия по стандартизации лабораторных исследований (NCCLS) в качестве критериев устойчивости установила более высокие МПК цефотаксима и цефтриаксона. Эти критерии применимы ко всем пневмококковым инфекциям, кроме менингита, и теперь штамм считается чувствительным при МПК ≤ 1 мг/л, умеренно устойчивым, если МПК = 2 мг/л, и устойчивым, если МПК ≥ 4 мг/л. Это первый случай, когда

для штаммов, выделенных из СМЖ и из других сред, NCCLS установила разные критерии устойчивости. Это позволяет расширить круг больных пневмококковой пневмонией, которым можно назначать цефотаксим и цефтриаксон.

Пороговые МПК для пневмококков изначально устанавливались с прицелом на лечение менингита (табл. 3) [20]. Поскольку в СМЖ концентрация антибиотика составляет лишь часть от сывороточной, для подавления микроорганизма вне СМЖ достаточно гораздо меньших концентраций препарата. Поэтому у больных, у которых нет менингита, в отношении штаммов, которые ранее считались умеренно устойчивыми или даже устойчивыми, можно успешно применять обычные дозы β-лактамов антибиотиков [21–26]. Для лечения пневмококковой пневмонии предпочтительны цефотаксим и цефтриаксон — в 95% случаев МПК этих препаратов < 2 мг/л. У амбулаторных больных то же самое можно сказать про амоксициллин.

Американское общество инфекционистов приветствует эти изменения и рекомендует врачам использовать новые критерии устойчивости к цефалоспорином. В будущем будут пересмотрены критерии устойчивости к пенициллину и другим β-лактамам антибиотикам.

Тяжелый острый респираторный синдром

Рекомендация 1. Врачи должны проявлять настороженность в отношении ТОРС, поскольку инфекция

быстро распространяется на тесно контактирующих с больным лиц, включая медицинских работников и членов семьи, и представляет серьезную эпидемиологическую угрозу (А-III).

Рекомендация 2. Диагноз ставится по клиническим и эпидемиологическим критериям, а также данным исследования на коронавирус (А-I). Для лабораторной диагностики рекомендуются: 1) выделение вируса в культуре клеток; 2) выявление антител к вирусу в острой стадии заболевания или в дальнейшем; 3) выявление РНК ТОРС-коронавируса методом ПЦР или в двух различных пробах, или двумя разными наборами праймеров. (Авторы считают, что отдавать предпочтение какому-либо из этих трех методов пока преждевременно.)

Рекомендация 3. Основную роль играет симптоматическое лечение (В-III).

Рекомендация 4. Профилактика заключается в соблюдении мер предосторожности в отношении больных с подтвержденным или подозреваемым ТОРС. Эти меры включают универсальные меры предосторожности (мытьё рук, использование халатов, перчаток, масок и защитных очков) и меры защиты от воздушно-пылевой передачи инфекции (размещение больных в палатах с приточно-вытяжной вентиляцией, надевание респиратора класса N95 и выше перед входом в палату) (А-I).

Комментарии. Термин «тяжелый острый респираторный синдром» был предложен для случаев атипичной пневмонии, вспышки которой были впервые

Таблица 3. Вероятность устойчивости к различным антибиотикам (%) среди пневмококков с разной чувствительностью к пенициллину

Препарат	Чувствительность к пенициллину			Все штаммы (n = 3418)
	Чувствительные ^а (n = 2555)	Умеренно устойчивые	Устойчивые	
Амоксициллин ^б	0	0,3	47,7	7,5
Тетрациклин	2,2	22,1	23,9	7,5
Эритромицин	4,9	44,7	73,7	19,5
Клиндамицин	1,0	12,7	13,0	4,0
Триметоприм/сульфаметоксазол	11,7	60,7	96,4	29,6
Цефуросим натрия (парентерально)	0,4	48,9	100	19,5
Цефуросим аксетил (внутри)	0,1	39,6	100	20,6
Цефотаксим (кроме больных менингитом) ^в	0	1,8	35,0	5,7
Левофлоксацин	0,5	1,2	1,7	0,7
Меропенем	0	19,0	96,8	16,9
Ванкомицин	0	0	0	0

^а Национальная комиссия по стандартизации лабораторных исследований считает критериями чувствительности, умеренной устойчивости и устойчивости пневмококков к пенициллину МПК ≤ 0,1 мг/л, 0,01–1,0 мг/л и ≥ 2,0 мг/л соответственно.

^б Амоксициллин в высоких дозах (1 г 3 раза в сутки) или амоксициллин/клавуланат (2 г 2 раза в сутки) эффективны против ≥ 70% штаммов пневмококков, устойчивых к пенициллину.

^в В 2002 г. Национальная комиссия по стандартизации лабораторных исследований установила разные критерии чувствительности к некоторым β-лактамам антибиотикам для больных с менингитом и без него. В этой таблице данные по цефотаксиму приведены в соответствии с критериями для больных, у которых нет менингита.

Источник: данные Отдела эпидемиологического надзора за бактериальными инфекциями при Центре по контролю заболеваемости от 2001 г. (3418 больных).

зарегистрированы в южнокитайской провинции Гуандун осенью 2002 г., а к марту-июню 2003 г. уже распространились по всему миру. К июлю 2003 г. в 28 странах мира зарегистрировано более 8000 больных с подозрением на ТОРС [27]. Наибольшее число случаев зарегистрировано на материковой части Китая, в Гонконге и Тайване. Эпидемии разразились также в Сингапуре, Ханое и Торонто.

Передача инфекции и противоэпидемические мероприятия. Большинство первых случаев пришлось на тесно контактировавших с больными медицинских работников и членов их семей; детей среди заболевших было относительно мало. В дальнейшем международные авиаперелеты способствовали быстрому распространению инфекции по другим континентам. В большинстве случаев инфекция передавалась при тесном контакте с больным и отличалась высокой степенью заразности. Был сделан вывод, что инфекция передается при непосредственном контакте с респираторными секретами и воздушно-капельным путем и что основу ее профилактики должны составлять мытье рук и использование индивидуальных средств защиты при уходе за больными. Однако вскоре стало известно о случаях заражения людей, напрямую с больными не контактировавших; в их числе были 13 постояльцев гостиницы Гонконга, авиапассажиры и более 200 жителей одного квартала. Стало ясно, что инфекция может передаваться воздушно-пылевым путем и через предметы [28, 29].

При подозрении на ТОРС медицинские работники должны тщательно соблюдать меры предосторожности и немедленно обратиться за консультацией к эпидемиологу [30]. В целях защиты от инфекции необходимо соблюдать универсальные меры предосторожности (мытьё рук, использование перчаток, халатов, масок и защитных очков), а также меры защиты от воздушно-пылевой передачи инфекции (размещение больного в палате с приточно-вытяжной вентиляцией, надевание респиратора класса N95 и выше перед входом в палату). Дополнительные меры предосторожности рекомендуются при процедурах, при которых образуются аэрозоли (например, различные мероприятия у больных на ИВЛ), так как известны случаи, когда медицинские работники в этих условиях заражались несмотря на использование стандартных мер защиты от воздушно-пылевой передачи инфекции [31]. Дополнительную защиту обеспечивают респираторы высокого класса очистки, изолирующие костюмы, а также внешние одноразовые чехлы для оборудования, которые позволяют сократить контактную передачу инфекции [32]. Меры предосторожности следует соблюдать в течение всего периода болезни, некоторые из них и дольше, так как не исключено, что вирус выделяется и после исчезновения симптомов. Последние сведения о ТОРС можно найти на сайтах Центра по контролю заболеваемости (<http://www.cdc.gov>) и Всемирной организации здравоохранения (<http://www.who.int/csr/sars/en>).

Возбудитель. Поначалу подозрение падало на целый ряд выделенных от больных ТОРС микроорганизмов, включая *Chlamydia pneumoniae*, вирус гриппа В и метапневмовирус человека, но сегодня ясно, что это новый икоронавирус. Несколько лабораторий обнаружили идентичные штаммы этого вируса, выделив их из секретов дыхательных путей и легочной ткани больных в культуре клеток и используя электронную микроскопию, ПЦР с обратной транскрипцией и серодиагностику [33, 34]. Экспериментальное заражение макак этим коронавирусом — в отличие от заражения метапневмовирусом — приводит к тяжелому респираторному заболеванию по типу ТОРС у человека [35]. Появились предварительные данные о выявлении вируса у циветт и ряда других видов животных, и сегодня в этом направлении идет целый ряд исследований. Полная расшифровка генома вируса позволила отнести его к семейству *Coronaviridae*; по антигенным свойствам вирус близок к одной из трех ранее описанных групп коронавирусов, но возможно, будет выделен в четвертую группу [36].

Диагностика. Для проведения эпидемиологического надзора были введены понятия «подозреваемый ТОРС» и «вероятный ТОРС», в основу которых положены клинические и эпидемиологические критерии. Центр по контролю заболеваемости (CDC) использует следующие критерии подозреваемого ТОРС: лихорадка (температура тела $>38^{\circ}\text{C}$), не менее одного симптома респираторного заболевания средней тяжести (кашель, одышка, гипоксия) и данные эпидемиологического анамнеза (в последние 10 дней до появления симптомов или поездка в районы, в которых вирус циркулирует среди населения, или тесный контакт с больным с подозреваемым или подтвержденным ТОРС) [37, 38]. Диагноз «вероятный ТОРС» ставится при наличии критериев подозреваемого ТОРС в сочетании с рентгенологическими признаками пневмонии, РДСВ или данными аутопсии, характерными для пневмонии или РДСВ, неустановленной этиологии. По мере поступления новой информации критерии уточняются (в частности, списки «районов, в которых вирус циркулирует среди населения»); уточнения можно найти на сайтах CDC и ВОЗ [37, 39].

В июле 2003 г. в критерии ТОРС CDC включил лабораторные данные [37, 38], хотя в большинстве случаев в США и других странах диагноз ставится на основании одних клинических и эпидемиологических данных [39]. Выделение ТОРС-коронавируса в культуре клеток позволяет окончательно подтвердить диагноз. Различные версии ПЦР с обратной транскрипцией имеют недостатки — дают ложноположительные результаты, а в первые дни заболевания и в периоде выздоровления не всегда выявляют вирусную РНК [40]. Поскольку антитела к ТОРС-коронавирусу у населения не найдены, исходный титр антител можно не учитывать [33, 34]. Имеющиеся на сегодня серологические методы (включая ИФА и реак-

цию иммунофлюоресценции) позволяют обнаружить антитела лишь через 2 недели заболевания [40]. Согласно CDC, случаи предположительного и вероятного ТОРС считаются лабораторно подтвержденными, если: 1) ТОРС-коронавирус выделен в культуре клеток; 2) выявлены антитела к ТОРС-коронавирусу или 3) исследование двух отдельно взятых проб методом ПЦР с обратной транскрипцией дало положительный результат на коронавирусную РНК. Поскольку выделение вируса в культуре клеток и ПЦР с обратной транскрипцией могут дать ложноотрицательный результат, только отсутствие антител в пробе, взятой после 28-го дня от начала заболевания, рассматривается CDC как отрицательный результат лабораторного обследования на ТОРС-коронавирус [37, 38].

Эти исследования в большинстве клинических лабораторий пока не доступны. Необходимо тщательно обследовать больных с подозрением на ТОРС, чтобы исключить другие причины заболевания. До установления окончательного диагноза следует хранить пробы мокроты, крови, сыворотки и кала для дополнительного исследования. Кроме того, у больных, отвечающих критериям ТОРС, следует получить пробу сыворотки в периоде выздоровления и отправить в санитарно-эпидемиологическую лабораторию.

Клиническая картина. ТОРС имеет определенную клиническую картину, подробно описанную в нескольких исследованиях, но отличить ТОРС от пневмонии другой этиологии трудно [39, 41, 42]. Инкубационный период длится 2—10 сут, в среднем 4 сут. Заболевание обычно начинается с лихорадки, иногда ей сопутствует кашель или одышка. В первые дни заболевания на фоне лихорадки нередко появляются озноб, миалгия и нарастающие нарушения дыхания; в ряде случаев появляются легкие желудочно-кишечные нарушения. Типичная лихорадка в отсутствие фарингита, насморка, чихания и конъюнктивита помогает отличить ТОРС от более распространенных острых респираторных вирусных инфекций.

В начале заболевания физикальные изменения обычно скудные, возможны влажные хрипы, жесткого дыхания и сыпи не бывает. В первые дни изменений на рентгенограмме может не быть, постепенно появляются интерстициальные инфильтраты в нижних долях обоих легких. Описаны также и другие рентгенологические изменения, включая долевую пневмонию, ателектаз со смещением доли легкого, а также множественные очаговые тени, особенно в периферических отделах легочных полей [43]. Число лейкоцитов в крови нормальное или снижено, почти у половины больных обнаруживают лимфопению. Число тромбоцитов в норме или снижено. В 30—70% случаев отмечается легкое или умеренное повышение активности трансаминаз, лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы.

В большинстве случаев вероятного ТОРС симптомы самостоятельно проходят через неделю. У 20 и более процентов больных симптомы прогрессируют в

течение 2—3 недель с развитием РДСВ, требующего интенсивной терапии и ИВЛ. Примерно 10—15% больных погибают от дыхательной недостаточности. Смертность растет с возрастом и у больных старше 65 лет превышает 50%. Риск тяжелой инфекции повышен и у больных с хроническими заболеваниями сердца и легких, однако летальный исход возможен и у здоровых в остальном лиц. Самые характерные изменения в легких на аутопсии — диффузное повреждение альвеол с образованием гиалиновых мембран, интерстициальной мононуклеарной инфильтрацией и десквамацией альвеолоцитов; в ряде случаев обнаруживаются кровоизлияния в альвеолы, некротический детрит в бронхиолах, карнификация легкого, многоядерные гигантские клетки без вирусных включений [33].

Лечение. Применялись различные средства, однако контролируемых исследований не проводилось, и даже имеющиеся единичные сведения не позволяют предположить эффективность какого-либо вида лечения. В большинстве случаев лечение включало ингаляции кислорода, инфузионную терапию и другие симптоматические меры; назначались антибиотики широкого спектра действия, однако в отношении коронавируса эффекта от них ожидать не приходится. В первых исследованиях *in vitro* рибавирин и другие противовирусные средства против нового коронавируса эффекта не дали [44, 45]. Эмпирически применялись глюкокортикоиды и ряд противовирусных средств, включая ингибиторы нейраминидазы и рибавирин, однако в дальнейшем использование этих препаратов при ТОРС должно проходить только в рамках контролируемых клинических испытаний.

Из ограниченной вспышки на юге Китая ТОРС быстро достиг масштабов эпидемии по всему миру. К моменту написания этой статьи в большинстве регионов эпидемия стихла — в немалой степени благодаря усилиям общественного здравоохранения и небывалым за последние полвека карантинным мероприятиям. Однако вторая волна инфекции в Торонто и отдельные новые вспышки в других районах свидетельствуют о том, что опасность сохраняется. Экономические последствия эпидемии, ее влияние на международные сообщения и здравоохранение еще до конца не изучены, и само будущее ТОРС остается неясным. Вероятно, ТОРС займет важное место среди причин пневмонии, и его скрининг у всех амбулаторных больных из группы риска станет обязательной частью обследования при пневмонии. Инфекционисты должны проявлять неусыпную бдительность и обеспечивать меры по изоляции больных, направленные на защиту персонала от заражения.

Лечение пневмококковой пневмонии у больных с бактериемией

Рекомендация 1. В ожидании результата посева эмпирическое лечение больных, нуждающихся в госпитализации в терапевтическое отделение, можно начинать с комбинации β-лактаминового антибиотика с

макролидом или одного фторхинолона (А-I). Тяжелобольным, нуждающимся в госпитализации в отделение реанимации, у которых нет оснований подозревать инфекцию, вызванную *Pseudomonas* spp., следует назначить β-лактамы в комбинации с макролидом или респираторным фторхинолоном (В-III).

Рекомендация 2. При получении результатов посева, подтверждающих пневмококковую пневмонию с бактериемией, и в отсутствие признаков смешанной инфекции лечение подбирают в соответствии с данными чувствительности *in vitro*. Если возбудитель чувствителен к пенициллину, можно назначить монотерапию β-лактамом антибиотиком (бензилпенициллином или амоксициллином) (В-II). Если возбудитель устойчив к пенициллину, назначают цефотаксим, цефтриаксон, респираторный фторхинолон или другой препарат, с доказанной чувствительностью к нему *in vitro* (А-III).

Примечания. Несмотря на то что смертность при пневмококковой пневмонии в сочетании с бактериемией составляет 6—20%, всегда считалось, что монотерапии в этих случаях достаточно. Рекомендации Американского общества инфекционистов, Американского торакального общества, Канадского общества инфекционистов и Канадского торакального общества предписывают в качестве эмпирического лечения больных, госпитализированных в терапевтические отделения, назначать или комбинацию макролида и β-лактама антибиотика, или фторхинолон, а больным, госпитализированным в отделение реанимации, — комбинацию β-лактама антибиотика с макролидом или фторхинолоном, при условии что исключена инфекция, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*. В первом случае рекомендация основана на результатах исследований, показавших, что такое лечение сокращает длительность госпитализации и смертность [46, 47]. Рекомендация в отношении больных, госпитализированных в отделение реанимации, основана на недостатке данных об эффективности монотерапии фторхинолонами при тяжелой внебольничной пневмонии, а также риске устойчивости.

Три ретроспективных исследования показали, что эмпирическая терапия макролидом в сочетании с другим антибиотиком снижает смертность при пневмококковой пневмонии с бактериемией [48—50]. Однако эти исследования имеют существенный недостаток — они не были ни проспективными, ни рандомизированными. Важно отметить, что эффективность эмпирической терапии в этих исследованиях оценивалась до получения результатов посева. В них не оценивалась эффективность этиотропной терапии после получения результатов посева, поэтому авторы считают, что их результаты не противоречат принципам этиотропной терапии.

Улучшенные результаты лечения макролидами имеют два возможных объяснения: имела место смешанная инфекция, вызванная атипичными возбудителями

(*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* или *Legionella* spp.), или макролиды оказывают иммуномодулирующий эффект [51]. Чтобы исключить ошибку и влияние вмешивающихся факторов, необходимо проспективное рандомизированное исследование.

Ретроспективный обзор данных Медикэр, включавший более 700 больных 65 лет и старше с тяжелой (по критериям Fine) пневмококковой пневмонией, показал, что монотерапия цефалоспорином третьего поколения была столь же эффективна, как и другие схемы моно- или комбинированной терапии. Эффективность оценивалась по внутрибольничной смертности и смертности в течение 30 сут заболевания (персональное сообщение Р. Носк).

Эмпирическая терапия у госпитализированных в терапевтическое отделение больных проводилась или β-лактамом антибиотиком в сочетании с макролидом, или одним фторхинолоном. У тяжелобольных, нуждающихся в госпитализации в отделение реанимации, у которых не было оснований предполагать возбудителем *Pseudomonas aeruginosa*, в качестве эмпирической терапии назначали β-лактамы антибиотик в сочетании с макролидом или фторхинолоном. Если при посеве крови обнаруживали *Streptococcus pneumoniae* и не было признаков смешанной инфекции, в части случаев больных переводили на монотерапию [52]. При этом учитывались возраст, сопутствующие заболевания, а также клинические, бактериологические и рентгенологические признаки эффективности лечения.

Авторы считают, что при пневмококковой пневмонии с бактериемией в качестве монотерапии следует назначать бензилпенициллин или ампициллин, если возбудитель чувствителен к ним. Если возбудитель устойчив к пенициллинам, следует назначить цефотаксим, цефтриаксон, респираторный фторхинолон или другой препарат в зависимости от результатов исследования чувствительности.

Болезнь легионеров

Рекомендация 1. Для диагностики лучше использовать определение антигена легионелл в моче и посев мокроты на селективные среды (А-II).

Рекомендация 2. Исследование на легионелл имеет смысл проводить у всех больных, госпитализированных с пневмонией неясной этиологии (С-II). Это исследование рекомендуется при тяжелой пневмонии неясной этиологии, требующей госпитализации в отделение реанимации, при вспышке пневмонии и при неэффективности лечения β-лактамами антибиотиками (А-III).

Рекомендация 3. Если есть основания подозревать болезнь легионеров по эпидемиологическим данным, специфическое лечение рекомендуется даже при отрицательном результате лабораторных исследований (В-III).

Рекомендация 4. Для лечения болезни легионеров в стационаре предпочтительны азитромицин или

фторхинолоны (моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин; гемифлоксацин выпускается только в форме для приема внутрь) (В-II). Больным, которые не нуждаются в госпитализации, можно назначать эритромицин, доксициклин, азитромицин, кларитромицин или фторхинолоны (А-II). Лечение нужно начинать как можно раньше (А-II).

Комментарии. По данным большинства проведенных в стационарах исследований, на долю легионелл приходится 0,5–6% внебольничных пневмоний [53–57]. Риск болезни легионеров повышен у пожилых, курильщиков и лиц с нарушениями клеточного иммунитета (в частности, у перенесших трансплантацию) [58]. К факторам риска относятся также недавние поездки с ночевками вне дома, посещение водолечебницы, замена в доме водопроводных труб, сахарный диабет, почечная или печеночная недостаточность и злокачественные новообразования [58–60]. У больных с нормальным иммунитетом смертность составляет 5–25% [57, 59, 61]. В 7 из недавних 9 обзоров легионеллы вошли в двойку самых распространенных возбудителей внебольничной пневмонии, требовавшей госпитализации в отделение реанимации [62].

Некоторые специалисты считают, что болезнь легионеров можно диагностировать на основании следующего симптомокомплекса: высокая лихорадка, гипонатриемия, нарушения со стороны ЦНС, активность лактатдегидрогеназы более 700 Ед/мл, а также при тяжелом течении пневмонии [57]. Однако ряд исследований показал, что отличить болезнь легионеров от других пневмоний на основании клинической картины, неспецифических лабораторных исследований и рентгенологических данных затруднительно [63–65]. Клиническая шкала, которая сочетает клинические и лабораторные данные, не обладает ни достаточной специфичностью, ни чувствительностью в диагностике болезни легионеров, однако высокий балл по этой шкале позволяет ограничить специфическую лабораторную диагностику исследованием на легионелл и тем самым снизить затраты на обследование. [57].

Методы лабораторной диагностики болезни легионеров включают посев, серологические исследования, метод прямой иммунофлюоресценции, выявление антигена легионелл в моче и полимеразную цепную реакцию (ПЦР) [66]. Метод прямой иммунофлюоресценции довольно сложен в интерпретации результата и зависит от подбора реагентов. ПЦР стоит дорого, к тому же пока нет готовых наборов, одобренных FDA. В связи с этим рекомендуются два метода: определение антигена легионелл в моче и посев мокроты. Определение антигена *Legionella pneumophila* серогруппы 1 в моче — простой, быстрый и надежный метод диагностики, который позволяет выявить 80–95% случаев внебольничной болезни легионеров. Чувствительность этого метода в выявлении болезни легионеров, вызванной больничными штаммами, значительно ниже, поскольку среди них

нередко встречаются другие серогруппы возбудителя [60]. Посев на селективные среды позволяет обнаружить любые штаммы легионелл, даже очень редкие, однако технически сложен и занимает 3–7 сут [58, 67]. Диагностика болезни легионеров рекомендуется всем больным, госпитализированным с пневмонией неизвестной этиологии, особенно при тяжелой пневмонии, требующей госпитализации в отделение реанимации, при пневмонии на фоне иммунодефицита, при вспышке пневмонии, а также при неэффективности β-лактамов антибиотиков. Важно подчеркнуть, что ни один метод не может выявить все случаи болезни легионеров. Поэтому, если есть клинические или эпидемиологические основания ее подозревать, специфическую терапию следует проводить даже при отрицательном результате лабораторных исследований [58, 67].

Лечение зависит от тяжести пневмонии, сопутствующих заболеваний и переносимости больным антибиотиков. Если пневмония протекает легко, а сопутствующих заболеваний нет и госпитализация не требуется, можно использовать широкий ряд антибиотиков, включая эритромицин, тетрациклин, доксициклин, азитромицин, кларитромицин, левофлоксацин, гатифлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин [57, 68, 69]. В тяжелых случаях рекомендуются азитромицин или фторхинолоны (моксифлоксацин, гатифлоксацин, левофлоксацин; гемифлоксацин выпускается только для приема внутрь). Лечение назначают как можно раньше, так как промедление увеличивает риск летального исхода [70]. Лечение продолжают 10–21 сут, азитромицин отменяют раньше, так как у него большой период полувыведения [57, 68].

Вирусные пневмонии

Рекомендация 1. Исследования на антиген респираторного синцитиального вируса широко доступны, однако у взрослых они недостаточно чувствительны и поэтому не рекомендуются (С-III).

Рекомендация 2. Для быстрой диагностики гриппа с целью выяснения эпидемиологической ситуации или подбора лечения рекомендуются экспресс-методы выявления антигена вируса гриппа (С-II). Предпочтительны методы, позволяющие дифференцировать грипп А и В (С-III).

Рекомендация 3. При гриппе А эффективно рано начатое лечение (в течение 48 ч от появления симптомов) амантадином, римантадином, оселтамивиром и занамивиром, а при гриппе В — оселтамивиром и занамивиром (В-I). Эти препараты не рекомендуется назначать больным с неосложненным гриппом спустя 48 ч от начала заболевания (D-I) и более, однако их можно назначать госпитализированным больным, чтобы уменьшить выделение вируса в окружающую среду, и больным с гриппозной пневмонией (С-III).

Рекомендация 4. При подозрении на осложнение гриппа бактериальной суперинфекцией эмпириче-

ская терапия должна быть активной в отношении *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*. В таких случаях можно использовать амоксициллин/клавуланат, цефподоксим, цефпрозил, цефуроксим и респираторные фторхинолоны (В-III).

Рекомендация 5. Пневмонию, вызванную вирусом *varicella-zoster* или вирусом простого герпеса, следует лечить ацикловиром парентерально (А-II).

Рекомендация 6. Эффективность каких-либо противовирусных средств при парагриппозной, аденовирусной, метапневмовирусной пневмонии, а также хантавирусном легочном синдроме, ТОРС и пневмонии, вызванной респираторным синцитиальным вирусом, у взрослых не доказана (D-I).

Комментарии. Респираторные вирусы часто вызывают тяжелую пневмонию, особенно у пожилых, у больных ХОЗЛ и другими заболеваниями. В проспективном исследовании, включавшем 1029 взрослых с хроническими заболеваниями, респираторные вирусные инфекции диагностированы у 35–48% (в зависимости от возраста) госпитализированных с острыми заболеваниями дыхательных путей и легких (пневмонией, трахеобронхитом, обострениями бронхиальной астмы или ХОЗЛ), причем 75% этих инфекций были вызваны вирусами гриппа, парагриппа и респираторным синцитиальным вирусом [71]. Анализ данных по гриппу и инфекции, вызванной респираторным синцитиальным вирусом, за период с конца 1976 г. по начало 1999 г. показал, что в США смертность при гриппе от легочных или сердечно-сосудистых осложнений составила в среднем 36 155 случаев в год. Особенно уязвимыми оказались лица с заболеваниями сердца и легких, пожилые (старше 65 лет), особенно старики (старше 85 лет) [72]. Смертность при инфекции, вызванной респираторным синцитиальным вирусом, от сердечно-легочных осложнений составила в среднем 11 321 случай в год и была наибольшей среди пожилых и больных ХОЗЛ. Пневмонию вызывают также вирус парагриппа и, реже, аденовирус, метапневмовирус, вирусы простого герпеса, *varicella-zoster* и кори. (Пневмонии, вызванной ТОРС-вирусом, посвящен специальный раздел.) Метапневмовирус — это недавно описанный парамиксовирус, который может занять важное место в этиологии пневмонии у детей и взрослых [73, 74].

Клинические проявления вирусной пневмонии и спектр возбудителей вторичных инфекций существенно зависят от возраста больных, сопутствующих заболеваний и иммунного статуса. Симптомы вирусной инфекции имеются примерно у 10% госпитализированных с внебольничной пневмонией взрослых с нормальным иммунитетом (в разных исследованиях это число колеблется от 4 до 39%) [75]. В недавнем британском исследовании серологические признаки вирусной инфекции обнаружены у 23% из 267 больных, госпитализированных с внебольничной пневмонией. Из них 20% было вызвано вирусом гриппа и 4% — респираторным синцитиальным вирусом [76].

Вирус гриппа и другие вирусы могут вызывать первичную вирусную пневмонию; у госпитализированных взрослых часто развивается вторичная бактериальная пневмония, в разных публикациях ее частота колеблется от 26 до 77% [75]. Чаше всего вторичную инфекцию вызывает *Streptococcus pneumoniae*, в прежних исследованиях до четверти случаев было вызвано *Staphylococcus aureus*. Кроме характерной сыпи, никаких клинических или рентгенологических симптомов, которые бы позволяли уверенно отличить вирусную пневмонию от бактериальной, нет. Выделение вируса в культуре клеток (за исключением методов на покровном стекле, которые дают результат уже на следующий день) и серологические методы занимают слишком много времени и в выборе лечения почти бесполезны. Экспресс-методы выявления вирусных антигенов позволяют поставить диагноз гриппа уже через 15–30 мин, однако их точность зависит от диагностического набора, исследуемой пробы, давности болезни и возраста больного. Чувствительность этих методов у взрослых составляет около 50–70% [77, 78], поэтому отрицательный результат не исключает диагноза; в целом эти методы не превосходят клинического диагноза на основании лихорадки и типичных симптомов во время эпидемии [79], однако некоторые из них позволяют различить грипп А и В и тем самым могут быть полезны в выборе лечения. Методы выявления антигена респираторного синцитиального вируса в отделяемом верхних дыхательных путей у взрослых не чувствительны (<15%). В продаже имеются наборы для выявления нуклеиновых кислот сразу нескольких респираторных вирусов, которые отличаются высокой чувствительностью и позволяют быстро уточнить возбудителя.

Проспективные контролируемые исследования противовирусной терапии пневмонии у взрослых не проводятся, и тем не менее противовирусная терапия рекомендуется при гриппе, инфекциях, вызванных вирусами *varicella-zoster* и простого герпеса, а в ряде случаев и другими вирусами. Ингибиторы белка М2 амантадин и римантадин эффективны только при гриппе А, а ингибиторы нейраминидазы — и при гриппе А, и при гриппе В [80]. Амантадин не уступает в эффективности другим препаратам и стоит дешевле, однако чаще вызывает побочные эффекты. Все препараты эффективны как для профилактики гриппа, так и для лечения неосложненных случаев, при условии что лечение начато в первые 2 сут болезни. Сравнительная эффективность препаратов не известна. Лишь в одном исследовании показано, что во время эпидемии занамавир ингаляционно был эффективнее римантадина внутрь в профилактике гриппа А у обитателей дома престарелых; возможно, это объяснялось устойчивостью вируса к ингибитору белка М2. Для профилактики занамавир ингаляционно FDA не одобрен [81]. Раннее начало лечения гриппа у взрослых на дому занамавиром ингаляционно или оселтамивиром внутрь может снижать риск

бронхита и пневмонии [82—84]. Амбулаторным больным, принимавшим противовирусные средства, реже требовались антибиотики. Это означает, что противовирусные средства могут снижать риск легочных осложнений. В одном ретроспективном исследовании у взрослых, госпитализированных с гриппом (рентгенологические признаки пневмонии были обнаружены у меньшинства из них), очевидной пользы от амантадина не обнаружено [85]. Поскольку у многих из этих больных был выделен вирус (в среднем через 4 дня после госпитализации), противовирусная терапия вполне оправдана. Оселтамивир активен против обоих типов вируса гриппа, к нему редко развивается устойчивость, и он не вызывает бронхоспазм, поэтому для госпитализированных больных он служит препаратом выбора. Тяжелобольным с гриппозной пневмонией можно назначить комбинарованную терапию, включающую ингибитор белка М2 и ингибитор нейраминидазы, однако польза от нее пока не доказана [86].

При пневмонии, вызванной вирусами *varicella-zoster* [87] и простого герпеса, показан ацикловир в/в. При других вирусных пневмониях у больных с нормальным иммунитетом эффективность противовирусных средств не доказана. При аденовирусной инфекции применяют рибавирин в/в, однако его эффективность не подтверждена. При хантавирусном легочном синдроме рибавирин бесполезен [88, 89]. При иммунодефиците для лечения пикорнавирусной пневмонии можно использовать плеконарил.

Пневмония и биотерроризм

Рекомендация 1. Врачи должны знать о проявлениях биотерроризма и о том, какие противоэпидемические меры следует предпринять при подозрении на него (А-III).

Рекомендация 2. Диагностика и лечение проводятся в соответствии с рекомендациями Центра по защите гражданского населения от биологического оружия при Университете Джонса Хопкинса (А-I). К биологическому оружию категории А относятся возбудители сибирской язвы, чумы и туляремии. Для диагностики легочной формы сибирской язвы применяют посев крови (А-I) и КТ грудной клетки (А-I); для диагностики легочной чумы — посев крови, окраска по Граму и посев мокроты (А-I); для диагностики легочной формы туляремии — посев крови и мокроты или мазков из глотки; исследования должны проводиться в лаборатории с 3-м уровнем биологической защиты (А-I).

Комментарии. В качестве биологического оружия могут использоваться аэрозоли различных микроорганизмов, а их жертвой могут стать тысячи людей. Наиболее вероятные возбудители тяжелой пневмонии — *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* и *Yersinia pestis* [90, 91]. Легочная форма сибирской язвы однозначно указывает на биотерроризм, легочная форма туляремии и чумы встречается и в спорадических формах.

Самая крупная вспышка легочной формы сибирской язвы случилась в 2001 г. в США, когда 11 человек заболели в результате установленного или предполагаемого контакта с зараженной почтой [92, 93]. После этого были описаны особенности этого заболевания, помогающие отличить его от внебольничной пневмонии другой этиологии [94]. В их число входят инкубационный период длительностью 4—6 сут (в среднем 4 сут), неспецифические первые симптомы (лихорадка, желудочно-кишечные нарушения, кашель в отсутствие насморка), а также характерные эпидемиологические и инструментальные данные (расширение тени средостения на рентгенограмме грудной клетки, повышенная плотность лимфоузлов средостения на компьютерной томограмме грудной клетки, плевральная жидкость с примесью крови). Посев крови был положительным у 8 из 8 нелеченных больных, результат в большинстве случаев был готов в течение 18 ч [92, 93]. С появлением антибиотиков смертность при легочной форме сибирской язвы составляет 45—80% [95]. В лечении самое главное быстро назначить антибиотики и дренировать плевральную полость. Антибиотик нужно выбирать в соответствии с чувствительностью использованного биотеррористами штамма, которая может иметь свои особенности вследствие генетической модификации. Лечение и профилактика должны быть длительными, так как у животных обнаружено длительное носительство спор сибиреязвенной палочки [95]. При вспышке в 2001 г. профилактику доксициклином или ципрофлоксацином в течение 60—100 сут получали 10 000 лиц, никто из них не заболел [93]. Отметим, что последний спорадический случай легочной формы сибирской язвы в США зарегистрирован в 1976 г. Поэтому о каждом установленном или подозреваемом случае этого заболевания следует немедленно сообщать в органы здравоохранения [95].

В США регистрируется до 200 случаев туляремии в год, однако по время Второй мировой войны от этой инфекции пострадали сотни и тысячи человек [96]. После проведения широких исследований в 60-х гг. стало ясно, что *Francisella tularensis* может использоваться в качестве биологического оружия [97]. При воздушно-пылевом заражении наиболее вероятны генерализованная и легочная формы туляремии. Инкубационный период составляет 3—5 сут, заболевание начинается с неспецифических симптомов (лихорадка, недомогания, плевральной боли в груди, сухого кашля). На рентгенограмме грудной клетки выявляют пневмонию, нередко увеличиваются лимфоузлы средостения. *Francisella tularensis* можно выделить при посеве крови, мокроты и мазков из глотки, однако необходимы специальные среды, обогащенные цистеином и другими веществами, содержащими сульфгидрильные группы (например тиогликолятный бульон или угольно-дрожжевой агар). В связи с угрозой заражения персонала лабораторий посев должен проводиться только в лабораториях с 3-м

уровнем биологической защиты [98]. Для диагностики используется множество других методов, включая выявление антигена, ПЦР, ИФА, иммуноблоттинг и электрофорез в геле, однако они доступны только в научно-исследовательских или крупных лабораториях. Для лечения предпочтителен стрептомицин, однако можно использовать и гентамицин, который более доступен и его можно вводить в/в [99–101]. Можно использовать также тетрациклин и хлорамфеникол, однако они чаще терпят неудачу или приводят к рецидивам [99]. Ципрофлоксацин для лечения туляремии FDA не одобрен, однако у животных и у людей показал хорошие результаты [99, 102]. Курс лечения обычно составляет 14 сут. По сравнению с легочной чумой туляремия прогрессирует медленнее и реже приводит к смерти. Среди 1409 случаев, зарегистрированных за 1985–1992 гг., смертность составила 1,4% [99]. Риск передачи инфекции от человека к человеку очень мал, у контактных лиц профилактику ципрофлоксацином или доксициклином рекомендуется ограничивать двумя неделями.

Yersinia pestis также представляет огромную опасность как биологическое оружие, так как вызывает молниеносную инфекцию, которая высокозаразна и без лечения приводит к смерти [103]. Чума протекает с высокой лихорадкой, ознобом, головной болью, кашлем, кровавой мокротой, выраженными желудочно-кишечными нарушениями, лейкоцитозом и рентгенологическими признаками двусторонней пневмонии. Быстро развивается септический шок и наступает смерть. Бубоны — увеличенные, болезненные вследствие острого воспаления лимфоузлы — при воздушно-капельной передаче инфекции маловероятны. Из 390 случаев чумы, зарегистрированных в США с 1947 по 1996 г., легочная форма развилась только у 6 больных (2% случаев) [104]. Диагноз ставится по результатам посева мокроты или крови; окраска мазков мокроты по Граму позволяет обнаружить типичные биполярно окрашенные грамотрицательные полиморфные палочки, похожие на английские булавки. Колонии появляются на первые-вторые сутки после посева, однако для идентификации возбудителя нередко требуется до 6 сут. При подозрении на чуму половину образца культивируют при 28°C (для быстрого роста колоний), половину при 37°C (для идентификации капсульного антигена). Из-за риска воздушно-пылевого заражения медицинские работники должны соблюдать меры респираторной изоляции в течение 48 ч от начала лечения больного. Стандартное лечение легочной чумы заключается в назначении стрептомицина или гентамицина в обычных дозах курсом на 10 сут [105]. Для лечения и профилактики можно использовать доксициклин, хотя местами к нему выявлена устойчивость [106]. В экспериментах на мышах ципрофлоксацин оказался столь же эффективным, как аминогликозиды [107], его можно использовать для лечения и профилактики. Предпочтительный метод профилактики для лиц, контак-

тировавших с больным чумой, — семидневный курс тетрациклина или фторхинолонов.

Пневмония у пожилых

Рекомендация. У пожилых антимикробную терапию подбирают по тем же правилам, что и у остальных взрослых с внебольничной пневмонией (В-III).

Примечание. Рекомендации по иммунизации пожилых пневмококковой и противогриппозной вакцинами приведены в разделе «Профилактика внебольничной пневмонии».

Комментарии. В США внебольничная пневмония занимает пятое место среди причин смерти людей 65 лет и старше, ежегодно от нее погибают 60 000 пожилых [108]. Группу самого высокого риска составляют обитатели домов престарелых [109].

Этиология. Роль различных микроорганизмов в этиологии пневмонии у пожилых изучена недостаточно. В финском исследовании, включавшем 345 больных от 60 лет и старше, у 48% больных был выделен *Streptococcus pneumoniae*, у 12% — *Chlamydia pneumoniae*, у 10% — *Mycoplasma pneumoniae*, у 4% — *Haemophilus influenzae*, у 10% — респираторные вирусы [110]. Заболеваемость пневмонией, вызванной грамотрицательными бактериями у пожилых, живущих дома, не известна, однако у лиц с сопутствующими заболеваниями она выше [111]. В домах престарелых данные об этиологии пневмонии еще более скудные. Доля пневмококковой пневмонии в домах престарелых составила 0–39% [109]. Доля пневмонии, вызванной грамотрицательными бактериями и *Staphylococcus aureus*, составила 0–55% и 0–33% соответственно. *Legionella* spp. и *Mycoplasma* spp. выявлены в незначительном числе случаев.

Факторы риска. В другом финском исследовании независимыми факторами риска пневмонии были: алкоголизм (относительный риск [ОР] 9,0; 95% доверительный интервал [ДИ] 5,1–16,2), бронхиальная астма (ОР 4,2; ДИ 3,3–5,4), ослабленный иммунитет (ОР 3,1; ДИ 1,9–5,1), заболевание легких (ОР 3,0; ДИ 2,3–3,9), заболевание сердца (ОР 1,9; ДИ 1,7–2,3), проживание в доме престарелых (ОР 1,8; ДИ 1,4–2,4), и старческий возраст (по отношению к возрасту 60–69 лет в возрасте 70 лет и старше ОР составляет 1,5; ДИ 1,3–1,7) [112]. В когортном исследовании выявлены следующие значимые факторы риска пневмонии у обитателей домов престарелых: старческий возраст (с увеличением возраста на каждые 10 лет: ОШ 1,7; ДИ 1,1–2,6; $P=0,01$), мужской пол (ОШ 1,9; ДИ 1,1–3,5; $P=0,03$), затрудненное глотание (ОШ 2,0; ДИ 1,2–3,3; $P=0,01$) и неспособность принимать препараты внутрь (ОШ 8,3; ДИ 1,4–50,3; $P=0,02$) [113].

Клиническая картина. В описаниях внебольничной пневмонии нередко говорится о том, что у пожилых ее проявления часто бывают стертыми; однако обоснованных подтверждений этому немного. В исследовании, включавшем 1812 больных, показано, что по сравнению с больными 18–44 лет у больных в воз-

расте 65—74 лет и 75 лет и старше было в 2,9 и 3,3 раза меньше симптомов соответственно [114]. Меньшая частота симптомов была наиболее заметна среди проявлений лихорадки (озноб, потливость) и боли (боль в груди, головная боль, миалгия). В другом исследовании сравнили клиническую картину у 71 больного, госпитализированного с пневмонией из дома престарелых, и 93 пожилых, госпитализированных с внебольничной пневмонией. Оказалось, что у обитателей домов престарелых реже отмечаются озноб, плевральная боль в груди, головная боль, снижение аппетита, миалгия и кашель с мокротой [115].

Лечение. Рандомизированных контролируемых исследований антимикробной терапии внебольничной пневмонии у пожилых не проводилось. Антимикробную терапию у пожилых подбирают по тем же правилам, что и у остальных взрослых с внебольничной пневмонией (табл. 1).

Профилактическая иммунизация пожилых пневмококковой и противогриппозной вакцинами рассматривается в следующем разделе.

Профилактика внебольничной пневмонии

Рекомендация 1. Согласно рекомендациям Консультативного комитета по иммунизации (ACIP) иммунизация инактивированной противогриппозной вакциной показана всем лицам старше 50 лет, а также другим лицам с риском осложнений гриппа и членам их семей (A-I). Инактивированная вакцина для в/м введения предпочтительна для большинства лиц с риском осложнений гриппа, для членов их семьи и для медицинских работников (A-1). Живая вакцина для интраназального введения может применяться у лиц 5—49 лет, у которых нет иммунодефицита, бронхиальной астмы и других хронических заболеваний (C-I). Осенью и зимой вакцинацию против гриппа следует предлагать всем стационарным больным при выписке и амбулаторным больным (C-III). Ежегодную вакцинацию против гриппа должны проходить медицинские работники стационарных и амбулаторных медицинских учреждений, а также интернатов и домов престарелых (A-I).

Рекомендация 2. Согласно рекомендациям ACIP вакцинация пневмококковой полисахаридной вакциной показана лицам старше 65 лет, а также больным с рядом сопутствующих заболеваний (B-II). Вакцинацию можно проводить при выписке из стационара или в ходе амбулаторного лечения (C-III).

Комментарии. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции — основное средство профилактики пневмонии у пожилых. Систематизированный обзор 1 рандомизированного и 20 когортных исследований показал, что у ослабленных пожилых людей эффективность противогриппозной вакцины в профилактике пневмонии составила 53%, а в предотвращении госпитализации и смертельного исхода — 50 и 68% соответственно [116]. Недавнее крупное обсервационное исследование у пожилых старше 65 лет показало, что вакцинация против гриппа сокращает

риск госпитализации в связи заболеваниями сердца на 19%, цереброваскулярными заболеваниями на 16—23%, пневмонией или гриппом на 29—32%, а также снижает смертность от всех этих причин, вместе взятых, на 48—50% [117]. В домах престарелых и интернатах вакцинация медицинских работников против гриппа — важнейшее средство профилактики, польза которого показана в двух рандомизированных исследованиях [118, 119]. Potter и соавт. провели рандомизированное исследование в 12 домах престарелых: в части из них проводилась вакцинация медицинских работников, в остальных — нет [118]. В домах престарелых, в которых проводили вакцинацию, общая смертность сократилась с 17 до 10%. Carman и соавт. [119] провели аналогичное рандомизированное исследование в 20 геронтологических центрах. Вакцинация медицинских работников привела к существенному сокращению смертности среди стариков, находившихся в центре более 6 мес (по сравнению с центрами, в которых вакцинация не проводилась, ОШ 0,58, ДИ 0,04—0,84, $P < 0,014$). Эффективность вакцины в разные годы неодинакова, она выше, когда вакцинный антиген и циркулирующий штамм имеют более высокое родство.

Эффективность пневмококковой вакцины у пожилых не столь очевидна. Результаты одного двойного слепого клинического исследования показали, что вакцина отчасти предохраняет от пневмококковой пневмонии пожилых из группы высокого риска [120]. В то же время два других подобных исследования какого-либо эффекта в отношении пневмонии и бронхита без бактериемии не обнаружили (не исключено, что этому помешало использование неспецифических методов диагностики) [123]. Два неслепых исследования показали, что у обитателей домов престарелых вакцинация снижает заболеваемость пневмококковой пневмонией [124, 125].

Эпидемиологические исследования, проведенные после лицензирования вакцины, в том числе недавнее крупное обсервационное исследование, включавшее взрослых с хроническими заболеваниями и пожилых, показали эффективность вакцины в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций (бактериемии и менингита), но не в профилактике пневмонии без бактериемии [126—130]. Эффективность вакцины в профилактике инвазивных пневмококковых инфекций у лиц 65 лет и старше с нормальным иммунитетом составляет в среднем 75% [126], однако в старческом возрасте может снижаться [128].

Снижению заболеваемости пожилых пневмококковыми инфекциями способствует вакцинация детей, благодаря которой сокращается циркуляция возбудителя среди населения. В 2000 г. в США для применения у детей младшего возраста была лицензирована поливалентная конъюгированная белково-полисахаридная вакцина против 7 серотипов пневмококков. По данным Отдела эпидемиологического надзора за бактериальными инфекциями при CDC, заболеваемость инвазивными пневмококковыми ин-

фекциями (первичной бактериемией, пневмонией с бактериемией и менингитом) у детей до 2 лет (т. е. детей, подлежащих вакцинации) в 2001 г. сократилась на 69% по сравнению с исходной [131]. Заболеваемость инвазивными инфекциями сократилась на 18% среди лиц от 65 лет и старше (49,5 на 100 000 вместо 60,1 на 100 000) и на 32% среди взрослых в возрасте от 20 до 39 лет (7,6 вместо 11,2 на 100 000). На сегодняшний день конъюгированная вакцина применяется только у детей, у взрослых ее безопасность и эффективность изучены недостаточно.

Иммунизацию больных внебольничной пневмонией противогриппозной и пневмококковой вакцинами следует проводить в соответствии с рекомендациями Отдела эпидемиологического надзора за бактериальными инфекциями. Вакцинацию против гриппа лучше проводить в октябре-ноябре, но если она не была проведена в эти сроки, можно и позднее. Пневмококковую и противогриппозную вакцины можно вводить в один день в разные руки. Вакцинацию проводят или при выписке из стационара, или по завершении амбулаторного лечения; дату для нее можно назначать заранее [132].

Согласно последним рекомендациям Отдела эпидемиологического надзора за бактериальными инфекциями иммунизацию инактивированной противогриппозной вакциной (в/м) следует проводить всем лицам из группы риска по осложнениям гриппа, начиная с шестимесячного возраста [133]. В эти группы входят лица от 50 лет и старше, обитатели домов престарелых и других закрытых учреждений, больные хроническими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями (включая бронхиальную астму), а также другие хронические заболевания, требующие постоянного амбулаторного наблюдения или госпитализации за прошедший год (хронические метаболические нарушения, сахарный диабет, нарушения функции почек, гемоглобинопатии, иммунодефицит (ВИЧ-инфекция, прием иммунодепрессантов), женщины на II и III триместре беременности). Ежегодную вакцинацию против гриппа должны проходить все медицинские работники и другие лица, работающие с больными, включая работников домов престарелых, чтобы предотвратить передачу инфекции пациентам. Кроме того, вакцинация рекомендуется всем детям в возрасте от 6 до 23 мес и ухаживающим за ними лицам.

В 2003 г. FDA одобрило живую аттенуированную противогриппозную вакцину для интраназального введения. Рекомендации Отдела эпидемиологического надзора за бактериальными инфекциями по ее использованию опубликованы в сентябре 2003 г. [134]. Сегодня эта вакцина рекомендуется для иммунизации здоровых лиц от 5 до 49 лет. Среди преимуществ новой вакцины — способность вызывать местный и системный иммунный ответ и простота введения. Поскольку эта вакцина содержит живой ослабленный вирус, к ней имеется ряд противопоказаний. В их числе возраст до 5 лет и старше 50 лет, бронхи-

альная астма, другие хронические заболевания легких и сердечно-сосудистой системы, метаболические нарушения, сахарный диабет, нарушения функции почек, гемоглобинопатии, иммунодефицит (в том числе вызванный приемом иммунодепрессантов). Кроме того, вакцина противопоказана детям и подросткам, принимающим аспирин или другие салицилаты (из-за риска синдрома Рейе при присоединении дикого штамма вируса гриппа), и беременным. Не исключено, что живой вакцинный штамм может от привитых передаваться другим людям, поэтому для вакцинации лиц, тесно контактирующих с больными иммунодефицитом, включая членов их семей и медицинских работников, рекомендуется инактивированная вакцина.

В профилактических и противоэпидемических целях в дополнение к вакцинации можно использовать медикаментозную профилактику. Для лечения и профилактики гриппа A FDA одобрены амантадин и римантадин, для профилактики и лечения гриппа A и B — оселтамивир [133]. Занамивир одобрен FDA только для лечения гриппа A и B и не одобрен для профилактики. У взрослых для развития иммунитета после введения инактивированной противогриппозной вакцины требуется 2 недели. В этот период медикаментозная профилактика может быть полезной для членов семьи больного гриппом, для членов коллективов, в которых отмечена вспышка гриппа, и — во время эпидемии — для лиц из групп риска по осложнениям гриппа. Медикаментозная профилактика также может применяться вместо вакцинации у лиц, которым вакцина противопоказана, и вместе с ней у лиц, у которых вакцинация может оказаться неэффективной. Медикаментозная профилактика не снижает эффективности инактивированной вакцины. В отношении новой живой аттенуированной вакцины для интраназального введения этого сказать пока нельзя, поэтому живую вакцину вводят не раньше чем через 48 ч после последнего приема противогриппозного средства. В свою очередь эти средства можно назначать не раньше чем через 2 недели после введения живой вакцины.

Отдел эпидемиологического надзора за бактериальными инфекциями рекомендует иммунизацию пневмококковой полисахаридной вакциной всем лицам старше 65 лет и всем взрослым с хроническими заболеваниями (сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, заболеваниями легких и печени, алкоголизмом, почечной недостаточностью, ликворными свищами), а также нарушениями иммунитета (серповидноклеточной анемией, нефротическим синдромом, ВИЧ-инфекцией, лейкозами и лимфомами, длительным приемом иммунодепрессантов) [135]. Ревакцинация через 5 лет рекомендуется при нарушениях иммунитета, а также лицам старше 65 лет, получившим первую дозу вакцины в возрасте до 65 лет. Эффективность ревакцинации не установлена. Недавние расчеты показали, что экономически оправданной может быть вакцинация всех взрослых,

достигших 50 лет, особенно негров и больных с хроническими заболеваниями [136]. Возможно, что вскоре вакцинация будет рекомендована всем лицам 50 лет и старше, а также курильщикам независимо от возраста.

Макролиды

Рекомендация 1. У амбулаторных больных без сопутствующих заболеваний и не получавших в последнее время антибиотиков макролиды можно назначать в качестве монотерапии (А-I).

Рекомендация 2. Для эмпирической терапии у амбулаторных больных с подозрением на устойчивость возбудителя и у госпитализированных больных макролиды назначают в сочетании с β-лактамым антибиотиком (А-I).

Комментарий. Макролиды уже давно сохраняют за собой место одних из самых широко используемых антибиотиков. В США и Канаде применяются три макролида: эритромицин, азитромицин и кларитромицин. Благодаря активности против *Streptococcus pneumoniae* и атипичных возбудителей они играют важную роль в лечении внебольничной пневмонии. Самый дешевый из них — эритромицин, но из-за побочного действия на ЖКТ и слабой активности против *Haemophilus influenzae* назначают его редко.

В США вплоть до конца 80-х гг. к макролидам были чувствительны все пневмококки [137]. Постепенно число устойчивых штаммов росло, и сегодня в США в той или иной степени к макролидам устойчивы около 25% пневмококков — от 17% на северо-востоке до 35% на юго-востоке [138–140]. Существует два основных механизма устойчивости: 1) нарушение связывания макролидов в результате метилирования 23S рРНК, обусловленное геном *ermB*; 2) активное выведение препарата из бактерии, обусловленное геном *mefA* [141, 142]. Метилирование приводит к высокой устойчивости (МПК эритромицина 128 мг/мл), а выведение препарата из клетки — к умеренной (МПК эритромицина 1–64 мг/мл), которую, как считают некоторые специалисты, можно преодолеть повышением дозы антибиотика. Существуют и другие, редкие, механизмы устойчивости, обусловленные изменениями рибосомных белков L4 и L22, расположенных рядом с доменом V субъединицы 23S; в этих случаях возникает высокая устойчивость к макролидам [143, 144].

В США треть устойчивых к макролидам штаммов несут ген *ermB*, а остальные две трети — ген *mefA* [138, 140]. За последние годы устойчивость штаммов, несущих ген *mefA*, постепенно повышается [139, 145], и теперь на них перестают действовать даже высокие дозы макролидов [139, 146].

В Европе доля устойчивых к макролидам пневмококков еще выше, и в большинстве случаев она обусловлена геном *ermB* [147].

В Канаде доля устойчивых штаммов ниже, чем в США, а на Дальнем Востоке выше, чем в Европе [148].

Вопреки заявлениям о растущей устойчивости *in vitro* существенного учащения клинической неэффективности макролидов пока не отмечено [149–152]. Чем это объясняется?

Возможных ответов несколько. Во-первых, смертность может быть недостаточно чувствительным показателем неэффективности лечения вследствие устойчивости. Во-вторых, чтобы выявить неэффективность препарата, он должен использоваться в качестве монотерапии.

Рекомендации об использовании макролидов подкрепляются тем, что макролиды оказались неэффективными лишь у небольшого числа больных, а в сочетании с β-лактамыми антибиотиками у госпитализированных больных позволили во всех случаях добиться благоприятного исхода [151–152].

Какова же роль макролидов сегодня? Для тех амбулаторных больных, у которых нет сопутствующих заболеваний и которые не получали антибиотиков в последние 3 месяца, мы уверены, что достаточно одного макролида (табл. 1). Больным с сопутствующими заболеваниями (включая ХОЗЛ, сахарный диабет, почечную и сердечную недостаточность, злокачественные новообразования), которые в последнее время не получали антибиотиков, можно назначать в качестве монотерапии новые макролиды (азитромицин и кларитромицин). Не вызывает сомнений, что для некоторых больных — как амбулаторных, так и госпитализированных — по-прежнему будет эффективной комбинация макролидов с β-лактамыми антибиотиками. Если инфекция вызвана устойчивым к макролидам *Streptococcus pneumoniae*, β-лактамы антибиотики, скорее всего, будут эффективны, а если атипичными возбудителями, то окажут свое действие макролиды.

Кетолиды

Рекомендация. Для лечения внебольничной пневмонии телитромицин может использоваться как альтернатива макролидам. Однако FDA этот препарат еще не одобрен.

Комментарий. Кетолиды — это полусинтетические производные макролидов, разработанные против устойчивых к макролидам грамположительных кокков. Структурные изменения в положениях 3, 6, 11 и 12 изменили фармакокинетику и повысили антимикробную активность препаратов. Возможно, эти препараты будут одобрены для лечения внебольничной пневмонии, обострений хронического бронхита и острого синусита.

Антибактериальная активность и макролидов, и кетолидов обусловлена подавлением синтеза бактериальных белков. Главное различие между ними в том, что макролиды связываются только с одним участком 23 субъединицы рибосом (доменом V), а кетолиды связываются с двумя участками этой субъединицы (доменами V и II), причем с доменом V они связываются прочнее макролидов. Кроме того, телитромицин имеет некоторое сродство к белкам,

обеспечивающим выведение антибиотика из бактериальной клетки [153–155]. Эти отличия позволяют кетолидам действовать даже на тех возбудителей, которые несут гены устойчивости *erm* и *mef*.

In vitro телитромицин активен против *Streptococcus pneumoniae*, в том числе против устойчивых к макролидам штаммов, а также против *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [156, 157]. Он действует также на легионелл, микоплазм и хламидий [158, 159].

Телитромицин назначают в дозе 800 мг 1 раз в сутки. Препарат хорошо переносится. Концентрация препарата в альвеолярных макрофагах превышает сывороточную в 500 и более раз, а в альвеолярной жидкости — в 16,8 раза [160, 161].

Три двойных слепых испытания телитромицина при внебольничной пневмонии показали, что он не уступает в эффективности амоксицилину, кларитромицину и trovafloxacinу [162–164]. Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что кетолиды могут занять важное место в лечении внебольничной пневмонии, вызванной устойчивыми к макролидам пневмококками, однако их эффективность у тяжелобольных пока не изучена. Препарат еще не одобрен FDA.

Сниженная чувствительность *Streptococcus pneumoniae* к фторхинолонам в Северной Америке

Рекомендация 1. Фторхинолоны (гatifлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин) рекомендуются для начальной эмпирической терапии внебольничной пневмонии у ряда амбулаторных больных (А-I). При неосложненной пневмонии у амбулаторных больных предпочтение обычно отдают другим антибиотикам (макролидам и доксициклину) (А-I).

Рекомендация 2. Фторхинолоны (гatifлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин) могут использоваться в качестве монотерапии у больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в терапевтическое отделение (А-I). За исключением гемифлоксацина (он не выпускается в формах для в/в введения), фторхинолоны можно назначать в составе комбинированной терапии больным с внебольничной пневмонией, госпитализированным в отделение реанимации (С-III).

Комментарии. После выхода первых рекомендаций в 2000 г. фторхинолоны широко использовались для лечения пневмонии. За это время от некоторых из них пришлось отказаться из-за опасений тяжелых побочных эффектов, кроме того, был отмечен рост устойчивости к ним. Распространение штаммов *Streptococcus pneumoniae* со сниженной чувствительностью к фторхинолонам отмечено в Канаде, Испании, Гонконге, Восточной и Центральной Европе, а также, в меньшей степени, в США [147, 165–171]. В ряде стран обнаружено несколько устойчивых серотипов, в других — один, например клон 23F в Гон-

конге [165, 167]. Устойчивость *Streptococcus pneumoniae* к фторхинолонам обусловлена в основном мутациями генов, кодирующих топоизомеразы: гена *parC*, кодирующего субъединицу А ДНК-топоизомеразы IV, и гена *gyrA*, кодирующего субъединицу А ДНК-гиразы. Устойчивость развивается постепенно: первая мутация одного из перечисленных генов приводит к слабой устойчивости, с последующими мутациями этих генов устойчивость возрастает. В Канаде Chen и соавт. [165] обнаружили, что распространенность устойчивых к ципрофлоксацину пневмококков (МПК ≥ 4 мг/л) выросла с 0% в 1993 г. до 1,7% в 1997–1998 гг. ($P = 0,01$). У взрослых их распространенность выросла за это же время с 0 до 3,7%. Помимо распространенности пневмококков со сниженной чувствительностью к фторхинолонам выросла и степень устойчивости к ним. С 1994 по 1998 г. статистически значимо выросла доля штаммов с МПК ципрофлоксацина ≥ 32 мг/л ($P = 0,04$). По данным Канадской сети эпидемиологического надзора за бактериальными инфекциями, в 2002 г. доля устойчивых к левофлоксацину пневмококков (МПК = 8 мг/л) среди выделенных из мокроты штаммов у больных старше 65 лет составила 4% [172].

В США доля устойчивых штаммов составляет менее 2% [173–176]. По данным Doern и соавт. [177], доля штаммов, устойчивых к ципрофлоксацину (МПК ≥ 4 мг/л), составляет 1,4%, а по данным Отдела эпидемиологического надзора за бактериальными инфекциями за 1995–1999 гг., нечувствительными к левофлоксацину оказались 0,2% штаммов [174]. В эпидемиологическом исследовании PROTEKT (2000–2001 гг.), включавшем 154 города и 44 штата, чувствительность к различным антимикробным средствам была оценена у 10 103 выделенных из мокроты штаммов пневмококков [178]. Устойчивыми к левофлоксацину оказались 0,8% штаммов (МПК = 8 мг/л), частота устойчивости варьировала в разных штатах (от 0 до 4,8%) и городах (от 0 до 22%). Такое же широкое расхождение по частоте устойчивости отмечалось в 80-е гг. к β -лактамам антибиотикам, когда общая частота устойчивости составляла менее 2% [179]. Помня о том, как быстро распространилась устойчивость пневмококков к β -лактамам антибиотикам, можно ожидать, что фторхинолоны ожидают та же участь, если применять их беспорядочно. Местные эпидемиологические службы должны постоянно отслеживать чувствительность наиболее распространенных возбудителей к фторхинолонам, впрочем, как и к другим классам антибиотиков.

Недавно описаны случаи клинической неэффективности левофлоксацина, обусловленные устойчивостью пневмококков [180]. Показано, что устойчивость к левофлоксацину может развиваться в ходе лечения в результате точечной мутации. Устойчивость к фторхинолонам, по-видимому, появляется чаще у больных с пневмококковой пневмонией, госпитализированных из домов престарелых [181].

Американское общество инфекционистов озабочено неправильным и чрезмерным употреблением фторхинолонов и считает, что если так будет продолжаться и дальше, то уже через 5—10 лет фторхинолоны утратят свою активность.

Показатели качества лечения

Рекомендация 1. Лечение антибиотиками должно быть начато в течение 4 ч от поступления больного с пневмонией в стационар.

Рекомендация 2. Всем госпитализированным с пневмонией курильщикам следует настоятельно рекомендовать отказаться от курения (В-II).

Комментарии. У больных пневмонией, которые нуждаются в госпитализации, своевременное начало лечения особенно важно. В прежних рекомендациях своевременным считалось лечение, начатое в течение 8 ч после поступления в стационар. Поводом так считать были данные ретроспективного обзора 14 000 случаев стационарного лечения пневмонии за 1994—1995 гг. [182].

Недавний анализ данных Медикэр показал, что исходы лечения лучше, когда его начинают в первые 4 ч после госпитализации [183]. Более того, оказалось, что время, в течение которого начато лечение, влияет на исход даже больше, чем выбор антибиотика. Это исследование включало более 13 000 больных пневмонией, госпитализированных в 1998—1999 гг., которые до поступления в стационар антибиотиков не получали. У больных, у которых лечение было начато в первые 4 ч, внутрибольничная смертность была ниже (с учетом тяжести состояния ОШ 0,85; ДИ 0,76—0,95). Эти больные находились в стационаре в среднем на 0,4 сут меньше. Улучшение результатов лечения не зависело от тяжести состояния по системе PORT и от наличия сердечной недостаточности. Подобные же наблюдения были сделаны и в ряде других исследований [182, 184—187]. Авторы рекомендуют начинать лечение пневмонии у госпитализированных больных в ранние сроки.

Связь курения с повышенной смертностью и заболеваемостью известна давно, особенно при ХОЗЛ и раке легкого. Курение значительно повышает риск пневмококкемии; в одном исследовании курение оказалось самым сильным прогностическим фактором инвазивных пневмококковых инфекций у лиц с нормальным иммунитетом, не достигших 60 лет [188]. У курильщиков повышены и риск легионеллеза [58]. Отказ от курения желателен при любой госпитализации, а при пневмонии особенно.

Определение группы риска при пневмонии

Система PORT (Pneumonia Outcomes Research Team) позволяет отнести больного к одной из пяти групп риска.

I этап. Определить, соответствует ли больной критериям I группы риска: возраст < 50 лет, нет сопутствующих заболеваний (печеночной, сердечной или почечной недостаточности, злокачественных ново-

Таблица 4. Определение групп риска при пневмонии^a

Признак	Баллы
Возраст	
Мужчины	Возраст (годы)
Женщины	Возраст (годы) минус 10
Проживание в доме престарелых	10
Сопутствующие заболевания	
Онкологическое заболевание	30
Заболевание печени	20
Сердечная недостаточность	10
Сердечно-сосудистое заболевание	10
Заболевание почек	10
Физикальные данные	
Нарушение сознания	20
Частота дыхания ≥ 30 мин ⁻¹	20
Систолическое АД < 90 мм рт. ст.	20
Температура тела < 35° или ≥ 40°С	15
ЧСС ≥ 125 мин ⁻¹	10
Лабораторные и рентгенологические данные	
pH артериальной крови < 7,35	30
АМК ≥ 30 мг%	20
Натрий < 130 ммоль/л	20
Глюкоза плазмы ≥ 250 мг%	10
Гематокрит < 30%	10
P _a O ₂ < 60 мм рт. ст.	10
Плевральный выпот	10

^a Сумма баллов 70 и менее соответствует II группе риска, 71—90 — III группе, 91—130 — IV группе, более 130 — V группе.

образований, цереброваскулярных заболеваний), нормальные или незначительно нарушенные основные физиологические показатели, отсутствие нарушений сознания.

II этап. Больных, не вошедших в I группу, по ряду показателей делят на группы с II по V (табл. 4).

Таблица 5. Классы обоснованности и настоятельности рекомендаций.

Класс	Определение
Настоятельность рекомендаций	
A	Высокая настоятельность рекомендации «за»
B	Умеренная настоятельность рекомендации «за»
C	Плохая настоятельность рекомендации «за»
D	Умеренная настоятельность рекомендации «против»
E	Высокая обоснованность рекомендации «против»
Обоснованность рекомендаций	
I	Данные не менее одного правильно проведенного рандомизированного контролируемого испытания
II	Данные не менее одного правильно проведенного нерандомизированного испытания, когортного исследования, исследования «случай-контроль» или «до—после»; впечатляющие результаты неконтролируемых испытаний
III	Данные клинических наблюдений, описаний случаев и мнения экспертных комиссий

Больные I—III групп риска в госпитализации, как правило, не нуждаются. Больным IV и V групп риска обычно требуется стационарное лечение.

Следует отметить, что данный алгоритм не учитывает социальных факторов, в частности доступность ухода на дому и вероятность выполнения назначений.

Литература

- Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1998; 26:811–38.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2000; 31:347–82.
- Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. Ann Intern Med 2003; 138:109–18.
- Halm EA, Teirstein AS. Management of community-acquired pneumonia. N Engl J Med 2002; 347:2039–45.
- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Clin Infect Dis 2000; 31:383–421.
- American College of Emergency Physicians. Clinical policy for the management and risk stratifications of community acquired pneumonia in adults in the emergency department. Ann Emerg Med 2001; 38:107–13.
- Fine MJ, Yealy DM, Auble TE, et al. Translating the pneumonia severity index into practice: a trial to influence the admission decision. J Gen Intern Med 2002; 17(Suppl 1):192.
- Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, et al. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcome in patients with pneumonia. Arch Intern Med 2002; 162:1278–84.
- Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). Clin Infect Dis 2001; 33:492–503.
- Domirnguez J, Galir N, Blanco S, et al. Detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen by a rapid immunochromatographic assay in urine samples. Chest 2001; 119:243–9.
- Burel E, Dufour P, Gauduchon V, Jarraud S, Etienne J. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20:840–1.
- Murdoch DR, Laing RT, Mills GD, et al. Evaluation of a rapid immunochromatographic test for detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen in urine samples from adults with community-acquired pneumonia. J Clin Microbiol 2001; 39:3495–8.
- Farina C, Arosio M, Vailati F, Moioli F, Goglio A. Urinary detection of *Streptococcus pneumoniae* antigen for diagnosis of pneumonia. New Microbiol 2002; 25:259–63.
- Yu VL, Kellog JA, Plouffe JF, et al. Evaluation of the Binax urinary, Gram stain and sputum culture for *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia [abstract 262]. In: Program and abstracts of the 38th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (New Orleans). Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 2000.
- Gutierrez F, Rodriguez JC, Ayelo A, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. Clin Infect Dis 2003; 36:286–92.
- Fadan H, Heimerl M, Varma C, Goodman G, Winkelstein P. Urinary excretion of pneumococcal cell wall polysaccharide in children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:791–3.
- Adegbola RA, Obaro SK, Biney E, Greenwood BM. Evaluation of Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen test in children in a community with a high carriage rate of pneumococcus. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:718–9.
- Dowell SF, Garman RL, Liu G, Levine O, Yang Y-H. Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples, performed among pediatric patients. Clin Infect Dis 2001; 32:824–5.
- Pesola GR. The urinary antigen test for the diagnosis of pneumococcal pneumonia. Chest 2001; 119:9–11.
- Musher DM, Bartlett JG, Doern GV. A fresh look at the definition of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to beta lactam antibiotics. Arch Intern Med 2001; 161:2538–44.
- Friedland IR. Comparison of the response to antimicrobial therapy of penicillin-resistant and penicillin-susceptible pneumococcal disease. Pediatr Infect Dis J 1995; 14:885–90.
- Pallares R, Linares J, Vadillo M, et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med 1995; 333:474–80.
- Choi EH, Lee HJ. Clinical outcome of invasive infections by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Korean children. Clin Infect Dis 1998; 26:1346–54.
- Turret G, Blum S, Fazal B, Justman J, Telzak E. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high HIV seroprevalence. Clin Infect Dis 1999; 29:321–7.
- Feikin D, Schuchat A, Kolczak M, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995–1997. Am J Public Health 2000; 90:223–9.
- Heffelfinger JD, Dowel SF, Jorgensen JH, et al. Management of community acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Arch Intern Med 2000; 160:1399–408.
- World Health Organization (WHO). Cumulative number of reported probable cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). Geneva: WHO, 2003.
- Outbreak of severe acute respiratory syndrome—worldwide, 2003. JAMA 2003; 289:1775–6.
- Update: outbreak of severe acute respiratory syndrome—worldwide, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52:241–6, 248.
- Outbreak of severe acute respiratory syndrome—worldwide, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52:226–8.
- Cluster of severe acute respiratory syndrome cases among protected health-care workers—Toronto, Canada, April 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52:433–6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim domestic guidance on the use of respirators to prevent trans-

- mission of SARS. 6 May 2003. Available at: <http://www.cdc.gov>. Accessed on: 23 October 2003.
33. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith C, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1953–66.
 34. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1967–76.
 35. Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, et al. Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003; 423:240.
 36. Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003; 300:1394–9.
 37. Centers for Disease Control and Prevention. Updated interim US case definition of severe acute respiratory syndrome (SARS). 18 July 2003. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition/htm>. Accessed on: 23 October 2003.
 38. Updated interim surveillance case definition for severe acute respiratory syndrome (SARS) April 29, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:391–3.
 39. World Health Organization. Case definitions for surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). 1 May 2003. Available at: <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en>. Accessed on: 23 October 2003.
 40. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361:1767–72.
 41. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348:1977–85.
 42. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003; 348:1995–2005.
 43. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, et al. Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology* 2003; 228:401–6.
 44. Centers for Disease Control and Prevention. Severe acute respiratory syndrome (SARS) diagnosis/evaluation. 18 July 2003. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/diagnosis.htm>. Accessed on: 23 October 2003.
 45. Severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus testing— United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:297–302.
 46. Stahl JE, Barza M, DesJardin J, et al. Effect of macrolides as part of initial empiric therapy on length of stay in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159:2576–80.
 47. Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, et al. Association between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159:2562–72.
 48. Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one American city: a 20-year longitudinal study, 1978–1997. *Am J Med* 1999; 107(Suppl):34S–43S.
 49. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:1837–42.
 50. Martinez JA, Horcajada JP, Almeld M, et al. Addition of a macrolide to a β -lactam based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:396–8.
 51. Culic O, Erakovic V, Parnham MJ. Anti-inflammatory effects of macrolide antibiotics. *Eur J Pharmacol* 2001; 429:209–29.
 52. File TM, Mandell LA. What is optimal antimicrobial therapy for bacterial pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:396–8.
 53. Marston BJ, Plouffe JF, File TM, et al. Incidence of community acquired pneumonia requiring hospitalizations: results of a population-based active surveillance study in Ohio. Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997; 157:1709–18.
 54. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective Multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69:307–16.
 55. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1309–15.
 56. Keller DW, Lipman HB, Marston BJ, et al. Clinical diagnosis of legionnaires' disease (LD) using a multivariate model [abstract K55]. In: Program and abstracts of the 35th Interscience on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995:297.
 57. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337:682–7.
 58. Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for legionnaires' disease: risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994; 154:2417–22.
 59. Benin AL, Benson RF, Arnold KE, et al. An outbreak of travel-associated legionnaires disease and Pontiac fever: the need for enhanced surveillance of travel-associated legionellosis in the United States. *J Infect Dis* 2002; 185:237–43.
 60. Helbig JH, Uldum SA, Bernander S, et al. Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 2003; 41:838–40.
 61. Den Boer JW, Yzerman EP, Schellekens J, et al. A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:37–43.
 62. Vergis EN, Yu VL. New directions for future studies of community-acquired pneumonia: optimizing impact on patient care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18:847–51.
 63. Roig J, Aguilar X, Ruiz J, et al. Comparative study of *Legionella pneumophila* and other nosocomial-acquired pneumonias. *Chest* 1991; 99:344–50.
 64. Sopena N, Sabria-Leal M, Pedro-Botet ML, et al. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella* pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998; 113:1195–200.
 65. Gupta SK, Imperiale TF, Sarosi GA. Evaluation of the Winthrop-University Hospital criteria to identify *Legionella* pneumonia. *Chest* 2001; 120:1064–71.
 66. Murdoch DR. Diagnosis of *Legionella* infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36:64–9.
 67. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46(RR-10):1–55.
 68. Roig J, Rello J, Yu VL. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:1119–29.

69. Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: time for a change. *Ann Intern Med* 1998; 129:328–30.
70. Heath CH, Grove DI, Looke DFM. Delay in appropriate therapy of *Legionella* pneumonia associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:286–90.
71. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, et al. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000; 283:499–505.
72. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179–86.
73. Stockton J, Stephenson I, Fleming D, Zambon M. Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:897–901.
74. Falsey AR, Erdman D, Anderson LJ, Walsh EE. Human metapneumovirus infections in young and elderly adults. *J Infect Dis* 2003; 187:785–90.
75. Greenberg SB. Viral pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 5: 603–21.
76. Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax* 2001; 56:296–301.
77. Kaiser L, Briones MS, Hayden FG. Performance of virus isolation and Directigen Flu A to detect influenza A virus in experimental human infection. *J Clin Virol* 1999; 14: 191–7.
78. Bellei N, Benfica D, Perosa AH, et al. Evaluation of a rapid test (QuickVue) compared with the shell vial assay for detection of influenza virus clearance after antiviral treatment. *J Virol Methods* 2003; 109:85–8.
79. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160:3243–7.
80. Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000; 355:827–35.
81. Gubareva LV, Kaiser L, Matrosovich MN, et al. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infect Dis* 2001; 183: 523–31.
82. Kaiser L, Keene ON, Hammond JM, et al. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med* 2000; 160:3234–40.
83. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1016–24.
84. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999; 282:1240–6.
85. Kaiser L, Hayden FG. Hospitalizing influenza in adults. *Curr Clin Top Infect Dis* 1999; 19:112–34.
86. Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza pneumonia: a descriptive study. *Chest* 2001; 119:1717–23.
87. Haake DA, Zakowski PC, Haake DL, Bryson YJ. Early treatment with acyclovir for varicella pneumonia in otherwise healthy adults: retrospective controlled study and review. *Rev Infect Dis* 1990; 12:788–98.
88. Chapman LE, Mertz GJ, Peters CJ, et al. Intravenous ribavirin for Hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during 1 year of open-label experience. Ribavirin Study Group. *Antivir Ther* 1999; 4:211–9.
89. Chapman LE, Ellis BA, Koster FT, et al. Discriminators between Hantavirus-infected and -uninfected persons enrolled in a trial of intravenous ribavirin for presumptive Hantavirus pulmonary syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 34:293–304.
90. Henderson DA. The looming threat of bioterrorism. *Science* 1999; 283:1279.
91. Eitzen E, Pavlin J, Cieslak T, et al., eds. Medical management of biological casualties handbook. 3rd ed. Frederick, MD: US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, 1998:15–21, 40–51.
92. Bartlett JG, Inglesby TV Jr, Borio L. Management of anthrax. *Clin Infect Dis* 2002; 35:851–8.
93. Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: the first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:933–44.
94. Kuehnert MJ, Doyle TJ, Hill HA, et al. Clinical features that discriminate inhalational anthrax from other acute respiratory illnesses. *Clin Infect Dis* 2003; 36:328–36.
95. Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, et al. Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA* 2002; 287:2236–52.
96. Tularemia—United States, 1990–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:181–4.
97. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001; 285:2763–73.
98. Shapiro DS, Schwartz DR. Exposure of laboratory workers to *Francisella tularensis* despite a bioterrorism procedure. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2278–81.
99. Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, Cross JT. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. *Clin Infect Dis* 1994; 19:42–7.
100. Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. Tularemia: a 30 year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64:251–69.
101. Mason WL, Eigelsbach HT, Little SF, Bates JH. Treatment of tularemia, including pulmonary tularemia, with gentamicin. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:39–45.
102. Limaye AP, Hooper CJ. Treatment of tularemia with fluoroquinolones: two cases and review. *Clin Infect Dis* 1999; 29:922–4.
103. Inglesby TV, Dennis DT, Henderson DA, et al. Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. *JAMA* 2000; 283: 2281–90.
104. Fatal human plague—Arizona and Colorado, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:617–20.
105. Rasoamanana B, Coulanges P, Michel P, Rasolofonirina N. Sensitivity of *Yersinia pestis* to antibiotics: 277 strains isolated in Madagascar between 1926 and 1989. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1989; 56:37–53.
106. Bonacorsi SP, Scavizzi MR, Guiyoule A, et al. Assessment of a fluoroquinolone, three beta lactams, two aminoglycosides, and a cyclin in treatment of murine *Yersinia pestis* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:481–6.
107. Russell P, Eley SM, Green M, et al. Efficacy of doxycycline and ciprofloxacin against experimental *Yersinia pestis* infection. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:301–5.
108. Pneumonia and influenza death rates, United States, 1979–1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 535–7.

109. Muder R. Pneumonia in residents of long-term care facilities: epidemiology, etiology, management, and prevention. *Am J Med* 1998; 105:319–30.
110. Joikinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in Eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1141–54.
111. Ruiz M, Ewig S, Marcos M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160:397–405.
112. Koivula I, Sten M, Makela PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med* 1994; 96:313–20.
113. Loeb M, McGeer A, McArthur M, Walter S, Simor AE. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2058–64.
114. Metlay JP, Schulz R, Li YH, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997; 157:1453–9.
115. Marrie TJ, Haldane EV, Faulkner RS, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: is it different in the elderly? *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:671–80.
116. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1995; 123:518–27.
117. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:1322–32.
118. Potter J, Stott DJ, Roberts MA, et al. Influenza vaccination of health-care workers in long-term care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997; 175:1–6.
119. Carman WF, Elder AG, Wallace LA, et al. Effects of influenza vaccination of healthcare workers on mortality of elderly people in long term care: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355:93–7.
120. Koivula I, Stern M, Leinonen M, Maëkelaë PH. Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial. *Am J Med* 1997; 103:281–90.
121. Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 315:1318–27.
122. Ortqvist A°, Hedlund J, Burman LAë°, et al. Randomized trial of 23valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-age and elderly people. *Lancet* 1998; 351:399–403.
123. Musher DM, Mediwal R, Phan HM, Chen G, Baughn RE. Nonspecificity of assaying for IgG to pneumolysin in circulating immune complexes as a means to diagnose pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2001; 32:534–8.
124. Kaufman P. Pneumonia in old age: active immunization against pneumonia with pneumococcus polysaccharide; results of a six year study. *Arch Intern Med* 1947; 79: 518–31.
125. Gaillat J, Zmirou D, Mallaret MR, et al. Essai clinique du vaccin antipneumococcique chez des personnes âgées vivant en institution. *Rev Epidermiol Santer Publique* 1985; 33:437–44.
126. Butler JC, Freiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Polysaccharide pneumococcal vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations. *JAMA* 1993; 270:1826–31.
127. Sims RV, Steinmann WC, McConville JH, King LR, Zwisch WC, Schwartz JS. The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly. *Ann Intern Med* 1988; 108: 653–7.
128. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991; 325:1453–60.
129. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk: results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2336–40.
130. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *New Engl J Med* 2003; 348:1747–55.
131. Whitney CG, Farley MM, Hader J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease following the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348:1737–46.
132. Centers for Disease Control and Prevention. Facilitating influenza and pneumococcal vaccination through standing orders programs. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52:68–9.
133. Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-8):1–34.
134. Harper SA, Fukuda K, Cox J, Bridges CB. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-13):1–8.
135. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46:1–24.
136. Sisk JE, Whang W, Butler JC, Sneller V-P, Whitney CG. Cost-effectiveness of vaccination against invasive pneumococcal disease among people 50 through 64 years of age: role of comorbid conditions and race. *Ann Intern Med* 2003; 138:960–8.
137. Lynch JP, Martinez FJ. Clinical relevance of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 34(Suppl):S27–46.
138. Thornsberry C, Sahn DF, Kelly LJ, et al. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program, 1999–2000. *Clin Infect Dis* 2002; 34(Suppl 1):S4–S16.
139. Hyde TB, Gay K, Stephens DS, et al. Macrolide resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates. *JAMA* 2001; 286:1857–62.
140. Doern GV, Heilmann KP, Huynh HK, Rhomberg PR, Coffman SL, Brueggemann AB. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999–2000, including a comparison of resistance rates since 1994–1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1721–9.
141. Corso A, Severina EP, Petruk VF, Mauriz YR, Tomasz A. Molecular characterization of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: isolates causing respiratory disease in the United States. *Microb Drug Resist* 1998; 4:325–37.

142. Shortridge V, Doern G, Brueggeman A, Beyer J, Flamm R. Prevalence of macrolide resistance mechanisms in *Streptococcus pneumoniae* isolates from a multicenter antibiotic resistance surveillance study conducted in The United States in 1994–1995. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1186–8.
143. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3395–401.
144. Musher DM, Dowell ME, Shortridge VD, et al. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. *New Engl J Med* 2002; 346:630–1.
145. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Antimicrobial drug prescription in ambulatory care settings, United States, 1992–2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:432–7.
146. Gay K, Baughman W, Miller Y, et al. The emergence of *Streptococcus pneumoniae* resistant to macrolide antimicrobial agents: a 6-year population based assessment. *J Infect Dis* 2000; 182:1417–24.
147. Perez-Trallero E, Fernandez-Mazarrasa C, Garcia-Rey C, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1,684 *Streptococcus pneumoniae* and 2,039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationships: results of a 1-year (1998–1999) multicenter surveillance study in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3334–40.
148. Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Roussel-Delvallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32(Suppl 2):S81–93.
149. Dixon JMS. Pneumococcus resistant to erythromycin and lincomycin. *Lancet* 1967; 1:573.
150. Fogarty C, Goldschmidt R, Bush K. Bacteremic pneumonia due to multidrug-resistant pneumococci in 3 patients treated unsuccessfully with azithromycin and successfully with levofloxacin. *Clin Infect Dis* 2000; 31:613–5.
151. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Break-through pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1008–11.
152. Lonks JR, Garau J, Gomez L, et al. Failure of macrolide antibiotic treatment in patients with bacteremia due to erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2002; 35:556–64.
153. Bertho G, Gharbi-Benarous J, Delaforge M, et al. Conformational analysis of ketolide, conformations of RU 004 in solution and bound to bacterial ribosomes. *J Med Chem* 1998; 27:3373–86.
154. Hansen LH, Mauvais P, Douthwaite S. The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23S ribosomal RNA. *Mol Microbiol* 1999; 31:623–31.
155. Leclercq R. Will resistance to ketolides develop in *Streptococcus pneumoniae*? *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2727–34.
156. Panduch GA, Visalli MR, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of penicillin and erythromycin susceptible and resistant pneumococci to MHR 3647 (RU 66647), a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:624–30.
157. Wooton M, Bowker KE, Janowska A, Holt HA, MacGowan AP. In-vitro activity of HMR 3647 against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and beta-haemolytic streptococci. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44:445–53.
158. Edelstein PH, Edelstein MA. In-vitro activity of the ketolide HMR 3647 (RU 6647) for *Legionella* spp., its pharmacokinetics in guinea pigs, and use of the drug to treat guinea pigs with *Legionella pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:90–5.
159. Miyashita N, Fukano H, Niki Y, Matsushima T. In vitro activity of telithromycin, a new ketolide, against *Chlamydia pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:403–5.
160. Pascual AA, Ballesta S, Garcia I, et al. Uptake and intracellular activity of Ketolide HMR 3647 in human phagocytic and non phagocytic cells. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:65–9.
161. Kadota J, Ishimatsu Y, Iwashita T, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of telithromycin, a new ketolide, in healthy Japanese volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:917–21.
162. Hagberg L, Carbon C, van Rensburg DJ, et al. Telithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia: a pooled analysis. *Respir Med* 2003; 97:625–33.
163. Hagberg L, Torres A, VanRensburg DJ, et al. Efficacy and tolerability of once daily telithromycin compared with high-dose amoxicillin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Infection* 2002; 30:378–86.
164. Pullman J, Champlin J, Vrooman PS Jr. Efficacy and tolerability of once daily oral therapy with telithromycin compared with trovafloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Int J Clin Pract* 2003; 57:377–84.
165. Chen D, McGeer A, de Azevedo J, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network*. *N Engl J Med* 1999; 341:233–9.
166. Ferraro MJ. The rise of fluoroquinolone resistance: fact or fiction? *J Chemother* 2002; 14(Suppl 3):31–41.
167. Ho PI, Yung RW, Tsang DN, et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:659–65.
168. Low DL, de Azevedo J, Weiss CA, et al. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Canada during 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1295–301.
169. Nagai K, Appelbaum PC, Davies TA, et al. Susceptibilities to telithromycin and six other agents and prevalence of macrolide resistance due to L4 ribosomal protein mutation among 992 pneumococci from 10 central and eastern European countries. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 371–7.
170. Pankuch GA, Bozdogan B, Nagai K, et al. Incidence, epidemiology and characteristics of quinolone-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Croatia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2671–5.
171. Thornsberry C, Sahm DF, Kelly LJ, et al. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program, 1999–2000. *Clin Infect Dis* 2002; 34(Suppl 1):S4–16.
172. Tang P, Green K, McGeer A, et al. Emerging resistance in respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* (SP) in Canada [abstract L992]. In: Program and abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2002:360.

173. Brueggemann AB, Coffman SL, Rhomberg P, et al. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* in United States since 1994–1995. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:680–8.
174. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones— United States, 1995–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50:800–4.
175. Sahm DF, Karlowsky JA, Kelly LJ, et al. Need for annual surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the United States: 2-year longitudinal analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1037–42.
176. Sahm DF, Peterson DE, Critchley IA, Thornsberry C. Analysis of ciprofloxacin activity against *Streptococcus pneumoniae* after 10 years of use in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2521–4.
177. Doern G. Antimicrobial use and the emergence of antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33:S187–92.
178. Hsueh PR, Teng LJ, Wu TL, et al. Telithromycin-and fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan with high prevalence of resistance to macrolides and beta-lactams: SMART program 2001 data. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2145–51.
179. Spika JS, Facklam RR, Plikaytis BD, Oxtoby MJ. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1979–1987. The Pneumococcal Surveillance Working Group. *J Infect Dis* 1991; 163:1273–8.
180. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346:747–50.
181. Kupronis BA, Richards CL, Whitney CG, and the Active Bacterial Core Surveillance Team. Invasive pneumococcal disease in older adults residing in long term care facilities and in the community. *J Amer Ger Society* 2003; 51: 1520–5.
182. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 278:2080–4.
183. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with pneumonia. *Arch Intern Med* (in press).
184. Kahn KL, Rogers WH, Rubenstein LV, et al. Measuring quality of care with explicit process criteria before and after implementation of the DRG-based prospective payment system. *JAMA* 1990; 264:1969–73.
185. McGarvey RN, Harper JJ. Pneumonia mortality reduction and quality improvement in a community based hospital. *Quality Rev Bull* 1993; 19:124–30.
186. Rosenstein AH, Hanel JB, Martin C. Timing is everything: impact of emergency department care on hospital length of stay. *J Clinical Outcomes Management* 2000; 7:31–6.
187. Battleman DS, Calahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay with community acquired pneumonia: link between quality of care and resource utilization. *Arch Intern Med* 2002; 162:682–8.
188. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000; 342:681–9.
189. Rodvold, KA, Gotfried MH, Danziger LH, Servi RJ. Intrapulmonary steady-state concentrations of clarithromycin and azithromycin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1399–402.
190. Tessier, PR, Kim MK, Zhou W, et al. Pharmacodynamic assessment of clarithromycin in a murine model of pneumococcal pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1425–34.
191. Gotfried MH, Dattani D, Riffer E, et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets and levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24:736–51.
192. Vergis EN, Indorf A, File TM, Jr, et al. Azithromycin vs. cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter study. *Arch Intern Med* 2000; 160:1294–300.
193. Frank E, Lin J, Kinasewitz G, et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24:1292–308.
194. Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP, Chow P, Lau J. Meta-analysis of randomized controlled trials of the comparative efficacy and safety of azithromycin against other antibiotics for lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:691–703.
195. Ewig S, Ruiz M, Torres A, et al. Pneumonia acquired in the community through drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1835–42.
196. Van Kerkhoven D, Peetermans WE, Verbist L, Verhaegen J. Breakthrough pneumococcal bacteraemia in patients treated with clarithromycin or oral beta-lactams. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:691–6.
197. Waterer GW, Wunderink RG, Jones CB. Fatal pneumococcal pneumonia attributed to macrolide resistance and azithromycin mono-therapy. *Chest* 2000; 118:1839–40.
198. Brueggeman AB, Phaller MA, Doern GV. Use of penicillin MICs to predict in vitro activity of other β -lactam antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2001; 39:367–9.
199. Aubier M, Verster R, Regamey C, et al. Once-daily sparfloxacin versus high dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1312–20.
200. File TJ Jr, Tan JS. International guidelines for treatment of community-acquired pneumonia in adults: the role of macrolides. *Drugs* 2003; 63:181–205.
201. Fernandez-Sabe N, Carratala J, Dorca J. Efficacy and safety of sequential amoxicillin-clavulanate in the treatment of anaerobic lung infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22:185–7.
202. Roson B, Carratala J, Tuban F, et al. Usefulness of beta-lactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug resistant *Streptococcus pneumoniae*: a randomized study of amoxicillin-clavulanate and ceftriaxone. *Microb Drug Resist* 2001; 7:85–96.
203. Fogarty CM, Cyganowski M., Palo WA, et al. A comparison of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, investigator-blinded, parallel-group study. *Clin Ther* 2002; 24:1854–70.
204. Van Zyl L, le Roux JG, LaFata JA, et al. Cefditoren pivoxil vs. cefpodoxime proxetil for community-acquired pneumonia: results of a multi-center, prospective, randomized, double blind study. *Clin Ther* 2002; 24:1840–53.

205. Clark CL, Nagai K, Dewasse BE, et al. Activity of cefditoren against respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:33–41.
206. Johnson JR. Doxycycline for treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35:632.
207. Malcolm C, Marrie TJ. Antibiotic therapy for ambulatory patients with community-acquired pneumonia in an emergency department setting. *Arch Intern Med* 2003; 163:797–802.
208. White RL, Enzweiler KA, Friedrich LV, Wagner D, Hoban D, Bosso JA. Comparative activity of gatifloxacin and other antibiotics against 4009 clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999–2000. *Diag Microbiol Infect Dis* 2002; 43:207–17.
209. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:1–9.
210. Jones RN: Worldwide antimicrobial susceptibility patterns and pharmacodynamic comparisons of gatifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*: Report from the Antimicrobial Resistance Rate Epidemiology Study Team. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:292–6.
211. Gotfried M, Quinn TC, Gothelf S, et al. Oral gatifloxacin in outpatient community-acquired pneumonia: results from Tea CES, a community-based, open-label multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44:85–91.
212. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, et al. A controlled trial of a critical pathway for treating community-acquired pneumonia: *JAMA* 2000; 283:749–55.
213. Finch R, Schurmann D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous and oral moxifloxacin compared to sequential IV and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1746–54.
214. File TM Jr, Segreti J, Dunbar L, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or deferoxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1965–72.
215. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Fluoroquinolone treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2002; 36:1938–43.
216. Weiss K, Restieri C, Gauthier R, et al. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 33:517–22.
217. Ho PL, Tse WS, Tsang KW, et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case control study. *Clin Infect Dis* 2001; 32:701–7.
218. Klugman KP. The role of clonality in the global spread of fluoro-quinolone-resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 2003; 36:783–5.
219. Quale J, Landman D, Ravishankar J, et al. *Streptococcus pneumoniae*, Brooklyn, New York: fluoroquinolone resistance at our doorstep. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:594–7.
220. Perez-Trallero E, Marimon JM, Gonzalez A, Iglesias L: Spain (14–5) international multiresistant *Streptococcus pneumoniae* clone resistant to fluoroquinolones and other families of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:715–9.
221. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med* 1983; 98:466–71.
222. Gudiol F, Manresa F, Pallares R, et al. Clindamycin vs. penicillin for anaerobic lung infections: high rate of penicillin failures associated with penicillin-resistant *Bacteroides melaninogenicus*. *Arch Intern Med* 1990; 150:2525–9.
223. Muller MP, Low DE, Green KA, et al. Clinical and epidemiologic features of group A streptococcal pneumonia in Ontario Canada. *Arch Intern Med* 2003; 163:467.
224. McCormick AW, Whitney CG, Farley MM, et al. Geographic diversity and temporal trends of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Nat Med* 2003; 9:390–2.
225. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730–54.
226. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37:230–7.
227. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. In vitro activity of telithromycin against *Streptococcus pneumoniae* resistant to other antimicrobials including cefotaxime. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49:399–401.
228. Fogarty CM, Kohno S, Kuchanan P, et al. Community-acquired respiratory tract infections caused by resistant pneumococci: clinical and bacteriological efficacy of the ketolide telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:947–55.
229. Ball P, File TM, Twynholm M, Henkel T. Efficacy and safety of gemifloxacin 320 mg once daily for 7 days in the treatment of adult lower respiratory tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18:19–27.
230. File TM Jr, Schelmmmer R, Garau J, et al. Efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, double-blind comparison with trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:67–74.
231. Lode H, File TM Jr, Mandell L, et al. Oral gemifloxacin versus sequential therapy with intravenous ceftriaxone/oral cefuroxime with or without a macrolide in the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study of clinical efficacy and tolerability. *Clin Ther* 2002; 24:1915–36.
232. Vetter N, Cambroncro-Hernandez E, Rohlf J, et al. A prospective randomized double-blind multicenter comparison of parenteral ertapenem and ceftriaxone for the treatment of hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002; 24:1770–85.
233. Ortiz-Ruiz G, Caballero-Lopez J, Friedland IR, et al. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1076–83.
234. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinones antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003; 138:135–42.
235. San Pedro GS, Cammarata SK, Oliphant TH, et al. Linezolid vs. ceftriaxone/cefepodoxime in patients hospitalized for the treatment of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:720–8.

Лечение инсулинонезависимого сахарного диабета

Рекомендации Института совершенствования медицинской помощи

2003

Настоящие рекомендации адресованы врачам, медицинским сестрам, а также всем лицам и учреждениям, так или иначе связанным с лечением и организацией помощи больным инсулинонезависимым сахарным диабетом. Рекомендации изложены в виде схем с подробными комментариями. Номер пункта на схеме соответствует номеру комментария.

Основная схема

1. Определение уровня глюкозы крови

Определение уровня глюкозы крови показано всем лицам с симптомами сахарного диабета; кроме того, его можно проводить при артериальной гипертензии, дислипотеидемии, ИБС и наличии факторов риска сахарного диабета.

2. Обследование при гипергликемии

Анамнез (для всех обследуемых)

- Жалобы.
- Характер питания, изменения веса тела.
- Физическая активность.
- Инфекционные заболевания, в том числе кожи, стоп, зубов, мочевого тракта и половых органов.
- Хронические осложнения сахарного диабета (могут быть уже при постановке диагноза).
- Прием лекарственных средств, в том числе безрецептурных препаратов и средств альтернативной медицины.
- Факторы риска атеросклероза: курение, артериальная гипертензия, дислипотеидемии, атеросклероз у родственников.
- Семейный анамнез: сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, дислипотеидемии.
- Акушерский анамнез: рождение ребенка весом более 4 кг, токсикоз беременности, мертворождение, диабет беременных.

- Особенности личности больного, его материальное положение и другие факторы, которые могут повлиять на лечение.
- Алкоголизм, наркомания.

Анамнез (для больных сахарным диабетом)

- Лечение в прошлом
- Осведомленность о своем заболевании и его лечении.
- Лечение в настоящее время (лекарственные средства, диета, физическая нагрузка).
- Результаты самостоятельного наблюдения за уровнем глюкозы крови.
- Острые осложнения сахарного диабета (гипогликемия, диабетический кетоацидоз, гиперосмолярная кома — частота, тяжесть, провоцирующие факторы).

Осмотр

- Вес, рост, АД.
- Глазное дно.
- Полость рта.
- Сердечно-сосудистая система: сердце, пульсация на периферических сосудах, сосудистые шумы.
- Кожа: инфекционные поражения, ксантомы, места введения инсулина.
- Стопы: ногти, межпальцевые промежутки, язвы, мозоли, деформации, пульсация, чувствительность (выяснить, правильно ли подобрана обувь).
- Нервная система: чувствительность кистей и стоп, атрофия мышц, сухожильные рефлексы.

Лабораторные исследования

- Уровень глюкозы плазмы (утром натощак или в любое время суток).
- Уровень гликозилированного гемоглобина (только при сахарном диабете; в доклиническом периоде не показано).

Диагностика и лечение инсулинонезависимого сахарного диабета: основная схема



Схема 1. Диагностика и лечение инсулинонезависимого сахарного диабета: основная схема.

- Липидный профиль натошак: общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицериды.
- Креатинин сыворотки.
- Анализ мочи: кетоновые тела, глюкоза, белок, микроальбуминурия. При изменениях в осадке мочи и при признаках инфекции мочевых путей — посев.

3. Доклинический период сахарного диабета: диагностические критерии

Уровень глюкозы плазмы натошак: 110—126 мг%.
Пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ): уровень глюкозы плазмы через 2 ч — 140—200 мг%.

4. Доклинический период сахарного диабета: лечение

Активное немедикаментозное лечение (физические нагрузки, диета) снижает вероятность развития сахарного диабета примерно на 50%.

Программа немедикаментозного лечения составляется соответствующими специалистами (диетолог, специалист по лечебной физкультуре). Необходима постоянная психологическая поддержка.

При наличии факторов риска атеросклероза принимают меры к их устранению. Факторы риска оценивают раз в 1—3 года, одновременно с определением уровня глюкозы крови.

Некоторые данные указывают на то, что предупреждению инсулинонезависимого сахарного диабета способствует ряд лекарственных средств — бигуаниды, ингибиторы α -глюкозидаз, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и производные тиазолидиндиона. На сегодня их преимущества перед немедикаментозной терапией не доказаны.

5. Инсулинонезависимый сахарный диабет: диагностические критерии

Уровень глюкозы плазмы натошак: 126 мг% и выше.
Уровень глюкозы плазмы крови в любое время суток

200 мг% и выше в сочетании с симптомами сахарного диабета.

При более низком уровне глюкозы плазмы в сочетании с симптомами сахарного диабета лабораторное исследование повторяют через несколько дней. Для диагностики сахарного диабета определение гликозилированного гемоглобина в настоящее время не рекомендуется.

6. Показания к инсулинотерапии

Инсулинотерапия при инсулинонезависимом сахарном диабете показана в следующих случаях.

1. Беременность. Применение пероральных сахаропонижающих средств при беременности в США официально не одобрено. При беременности сахарный диабет требует более активного лечения (в данных рекомендациях не рассматривается).
2. Хирургические вмешательства, инфекции, прием кортикостероидов в сочетании с выраженной гипергликемией.
3. Выраженные симптомы сахарного диабета, значительное похудание или кетонурия в сочетании хотя бы с одним из следующих признаков:
 - а) уровень глюкозы плазмы натощак > 300 мг%;
 - б) уровень глюкозы плазмы в любое время суток > 350 мг%.
4. Гиперосмолярная кома: уровень глюкозы плазмы > 600 мг%, осмолярность плазмы > 330 ммоль/л.

В определенных ситуациях может потребоваться госпитализация, например в следующих случаях:

- Опасные для жизни острые метаболические осложнения сахарного диабета.
- Декомпенсированный сахарный диабет при беременности.

7. Инсулинотерапия

Начальная суточная доза — примерно 0,5 ед/кг. Используют человеческий инсулин средней длительности действия, суточную дозу разделяют на несколько введений (например, 2/3 суточной дозы в утренние часы; 1/3 — перед ужином или на ночь).

Можно добавить инсулин короткого действия, 5—10 ед перед завтраком и ужином.

При острых заболеваниях и после хирургических операций потребность в инсулине на некоторое время увеличивается.

8. Самостоятельное лечение

Основная роль в лечении сахарного диабета принадлежит самому больному, а значит, он должен обладать необходимыми для этого знаниями и навыками. Желательно, чтобы обучение больного проводил специально подготовленный инструктор-диабетолог. Обучение должно включать следующие темы.

1. Общие сведения о сахарном диабете и его лечении.
2. Задачи лечения сахарного диабета (нормализация уровня глюкозы, АД, липидного профиля).
3. Осложнения сахарного диабета.

4. Профилактика, выявление и лечение острых осложнений сахарного диабета.
5. Профилактика, выявление и лечение хронических осложнений сахарного диабета.
6. Самостоятельный контроль уровня глюкозы крови (при необходимости — кетоновых тел) и коррекция терапии.
7. Диета.
8. Физические упражнения.
9. Медикаментозное лечение сахарного диабета (при необходимости).
10. Медицинские учреждения и общественные организации, оказывающие помощь больным сахарным диабетом и их семьям.
11. Вопросы психологической и социальной адаптации.
12. Диабет и беременность.

9. Основные направления лечения

Основные направления лечения — это диета, физические упражнения, уход за стопами и медикаментозная терапия.

Диета

Больной изучает принципы здорового питания на индивидуальных или групповых занятиях с диетологом. Задачи диетотерапии должны быть достижимыми, решать их следует постепенно. Диета при инсулинонезависимом сахарном диабете мало отличается от рекомендуемой для здоровых людей. Принципы ее сводятся к следующему.

1. Ограничить употребление алкоголя и сахара (торты, пирожные, мороженое, сладкие газированные напитки).
2. Уменьшить общую калорийность рациона, в первую очередь за счет жиров.
3. Углеводы оказывают наибольшее влияние на уровень глюкозы крови; их потребление на протяжении суток должно быть как можно более равномерным.
4. При ожирении нужно стремиться к нормализации веса. За месяц вес тела должен снижаться на 1,5—2,5 кг.
5. Специальные высокобелковые диеты не рекомендуются, особенно при почечной недостаточности.
6. Больного необходимо снабдить общими руководствами по правильному питанию и составлению меню, примерными меню и таблицами эквивалентности блюд, ознакомить с системой подсчета углеводов единиц.

Белки. На долю белков должно приходиться 10—20% калорийности суточного рациона. При микроальбуминурии поступление белков должно составлять 0,8—1,0 г/кг веса; при выраженной протеинурии — 0,8 г/кг.

Углеводы. Общее количество углеводов важнее, чем их состав (крахмал, сахар и так далее). Питательные вещества, используемые как заменители сахара (концентраты фруктовых соков, фруктоза, сорбитол,

маннитол), не имеют перед ним каких-либо преимуществ. Низкокалорийные искусственные заменители сахара (аспартам) в умеренных количествах безопасны при беременности. Клетчатка улучшает липидный профиль и работу желудочно-кишечного тракта, однако уровень глюкозы крови она снижает только при постоянном приеме в количестве 50 г/сут, то есть вдвое больше, чем рекомендуется для здоровых.

Жиры. Рекомендуемое потребление жиров зависит от веса тела и состояния липидного обмена.

При нормальном весе тела и нормальном липидном профиле на долю жиров должно приходиться не более 30%, а на долю насыщенных жиров — не более 10% калорийности суточного рациона. Потребление холестерина не должно превышать 300 мг/сут.

При ожирении необходимо более строгое ограничение жиров в сочетании с ограничением общей калорийности рациона и ежедневными 30-минутными физическими упражнениями.

При повышении уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП показана диета II степени (по классификации Национальной образовательной программы по гиперхолестеринемии): содержание насыщенных жирных кислот менее 7% калорийности рациона, потребление холестерина — менее 200 мг/сут.

При гипертриглицеридемии показаны строгое поддержание нормального уровня глюкозы плазмы, похудание, физические упражнения, отказ от алкоголя, снижение потребления углеводов и дополнительное ограничение насыщенных жиров в рационе.

Не исключено, что при выраженном ожирении и невозможности снизить вес тела обычными средствами могло бы помочь медикаментозное и хирургическое лечение. На сегодня этот вопрос находится в стадии изучения.

Физические упражнения

При каждой беседе с больным врач должен постоянно подчеркивать важность регулярных физических упражнений.

Начальный этап

Вначале физическим упражнениям следует уделить 10 минут в день; для этого достаточно перестать пользоваться лифтом, меньше ездить на машине и больше ходить пешком. Важное значение имеет аккуратность и настойчивость; полезны такие способы, как ведение дневника и хронометраж физических нагрузок, использование шагомера. Упражнения по возможности должны доставлять удовольствие и как можно меньше нарушать привычный распорядок дня. В плохую погоду ходьбу следует заменить упражнениями, которыми можно заниматься дома.

Наблюдение

1. Прежде всего необходимо убедиться, что у больного нет противопоказаний к физическим нагрузкам. В первую очередь следует оценить состояние сердечно-сосудистой системы. У больных сахарным диабетом ИБС часто протекает атипично, не-

редко встречается безболевая ишемия миокарда. Обычные нагрузочные пробы (тредмил) могут давать ложные результаты, особенно у женщин, и их диагностическая значимость на сегодня нуждается в уточнении. Как часто следует их проводить, также не известно. На сегодня нагрузочные пробы рекомендуют больным старше 35 лет, при давности инсулинонезависимого сахарного диабета свыше 10 лет (или инсулинозависимого сахарного диабета — свыше 15 лет), при наличии других факторов риска ИБС, микро- и макроангиопатии и нейропатии.

2. Необходимо убедиться, что больной следит за уровнем глюкозы в крови и знает, как на него влияет физическая нагрузка.
3. Выявив у больного противопоказания к физическим нагрузкам, следует сообщить об этом всем врачам, участвующим в его лечении.

Режимы

Физические упражнения могут быть короткими (8—10 мин) и длительными (не менее 30 мин). Короткие упражнения проводят 4—7 раз в неделю; нагрузка должна быть такой, чтобы частота сердечных сокращений достигала 50—70% максимальной. Длительные упражнения (прогулка, подъем по лестнице, уборка квартиры или другая работа по дому) проводят ежедневно, нагрузка умеренная (как при быстрой ходьбе).

Уход за стопами

Больной должен знать об опасности диабетической стопы и о том, как предотвратить это осложнение.

1. Стопы необходимо ежедневно осматривать: порезы, кровоподтеки и другие повреждения должны быть выявлены незамедлительно.
2. Стопы необходимо ежедневно мыть и вытирать досуха, не забывая о межпальцевых промежутках.
3. Примочки, компрессы и местные ванны использовать только по назначению врача.
4. Можно пользоваться лосьонами, кремами и мазями, но их не следует наносить на межпальцевые промежутки.
5. Не следует ходить босиком.
6. Обувь не должна быть слишком тесной или изношенной; ее необходимо ежедневно осматривать и удалять попавшие туда мелкие предметы.
7. Ногти следует стричь очень осторожно, чтобы не порезаться; нельзя самостоятельно срезать мозоли.
8. При появлении каких-либо симптомов диабетической стопы следует немедленно обратиться к врачу.

10. Цели лечения

Нормализация углеводного обмена

Уровень гликозилированного гемоглобина при инсулинонезависимом сахарном диабете должен быть ниже 7%. Более высокий уровень допускается у ста-

риков, неизлечимых больных и при высоком риске гипогликемии.

Уровень глюкозы плазмы должен составлять: натощак 90—130 мг%, перед сном — 110—150 мг%.

Следует иметь в виду, что уровень глюкозы плазмы на 10—15% выше, чем в капиллярной крови. На дому уровень глюкозы определяют в капиллярной крови, однако большинство глюкометров автоматически пересчитывают результат и показывают уровень в плазме. Больной должен знать, вносит ли его глюкометр такую поправку.

Уровень глюкозы следует определять в разное время суток, натощак и после еды. Частота определений зависит от проводимой терапии:

- Немедикаментозное лечение, лечение пероральными сахаропонижающими средствами — не реже 2—3 раз в неделю.
- Обычная инсулинотерапия (1—2 инъекции в сутки) — не реже 3—4 раз в неделю.

Нормализация липидного обмена

Уровень холестерина ЛПНП при инсулинонезависимом сахарном диабете должен быть ниже 100 мг%.

Нормализация липидного обмена может быть достигнута с помощью диеты, физических упражнений и медикаментозной терапии. Возможно, что ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) снижают риск ИБС независимо от их влияния на липидный обмен. При выборе гиполипидемической терапии сахарный диабет рассматривают как эквивалент ИБС.

Нормализация АД

Систолическое АД при инсулинонезависимом сахарном диабете должно быть ниже 130 мм рт. ст., диастолическое — ниже 80 мм рт. ст.

Риск ИБС при инсулинонезависимом сахарном диабете чрезвычайно высок — при этом, как показано в многочисленных исследованиях, велика и польза от гипотензивной терапии. Ее рекомендуется проводить и в тех случаях, когда АД находится на верхней границе нормы (систолическое АД 130—139, диастолическое 85—89 мм рт. ст.). Кроме того, больным 40 лет и старше назначают аспирин, 81—325 мг в сутки (в отсутствие противопоказаний к этому препарату).

Отказ от курения

Учитывая высокий риск ИБС, всем курильщикам настоятельно рекомендуют отказаться от этой привычки.

11. Цели лечения достигнуты

Конечная цель лечения инсулинонезависимого сахарного диабета — предотвратить его осложнения, прежде всего сердечно-сосудистые. Для этого должны быть достигнуты все перечисленные выше промежуточные цели. Делать это следует постепенно, не требуя от больного слишком много и регулярно обсу-

ждая с ним ход лечения: чего удалось достичь, чего предстоит добиться в будущем. Активное участие больного в лечении, помимо непосредственной пользы, которую оно приносит, готовит его к решению гораздо более трудных задач, которые могут возникнуть при ухудшении состояния, вызванным, например, острым заболеванием или тяжелыми событиями в его жизни.

12. Цели лечения не достигнуты

При необходимости следует изменить схему лечения (см. ниже «Нормализация углеводного обмена», «Нормализация липидного обмена», «Нормализация АД»).

Направление к специалистам

Инструктор-диабетолог — это специалист по обучению больных сахарным диабетом. К его помощи следует прибегнуть в том случае, если больной не может выполнять программу физических упражнений, соблюдать диету, контролировать уровень глюкозы крови или нуждается в дополнительных сведениях по сахарному диабету.

Каждый врач общей практики должен знать, где можно получить помощь инструктора-диабетолога. Американская диабетическая ассоциация регулярно публикует списки таких учреждений для каждого штата.

Офтальмолог. Офтальмоскопия при расширенном зрачке для выявления диабетической ретинопатии проводится ежегодно.

Нефролог. Консультация показана при протеинурии, нарастающей микроальбуминурии, повышении уровня креатинина и упорной артериальной гипертензии.

Невропатолог. Консультация показана при тяжелой или прогрессирующей нейропатии.

Кардиолог. Консультация показана при неэффективности гипотензивной терапии, ортостатической гипотонии и появлении симптомов ИБС.

Подиатр. Консультация показана, если больной не может ухаживать за стопами или ему требуется специальная обувь, при нейрогенной артропатии, язвах и инфекционных поражениях стоп, деформациях ногтей и омозолелостях.

Оценить выполнение назначений

Несоблюдение назначений — частая причина неэффективности терапии. Чтобы узнать, соблюдает ли больной назначения, попросите его рассказать о том, как он это делает. Такую просьбу следует повторять при каждой встрече; важно не пугать больного, избегать угрожающих интонаций. Кроме того, необходимо выявлять причины, которые могут препятствовать выполнению назначений. Это могут быть боязнь побочного действия препаратов, непонимание необходимости пожизненного лечения, депрессия, умственные расстройства, чрезмерная сложность назначений или дороговизна лекарственных средств.

Борьба с несоблюдением назначений сводится к устранению его причин. Назначения должны быть как можно более простыми, полезно использовать напоминающие устройства, заручиться поддержкой семьи, при необходимости направлять больного к инструктору-диабетологу и другим специалистам, дать ему письменное руководство по лечению, подробно рассказать о сахарном диабете и его лечении, не обходя вопроса о побочном действии лекарственных средств.

Исключить депрессию

Среди больных сахарным диабетом депрессия встречается значительно чаще, чем среди населения в целом. В отсутствие хронических осложнений вероятность депрессии повышена в 2 раза, а при наличии хотя бы одного осложнения ее частота достигает 70%. Депрессия существенно затрудняет лечение сахарного диабета и тем самым способствует развитию его осложнений. Чтобы своевременно диагностировать депрессию, следует расспрашивать больного о всех сторонах его жизни, интересоваться его эмоциональным состоянием.

Нормализация углеводного обмена

Критерии нормализации углеводного обмена приведены выше (п. 10, «Цели лечения»). В большинстве случаев, особенно на ранних стадиях болезни, достаточно соблюдения диеты. Соблюдать диету необходимо и после начала медикаментозной терапии. Медикаментозную терапию обычно начинают, если уровень глюкозы остается повышенным через 2–3 месяца диетотерапии.



Схема 2. Нормализация углеводного обмена.

В тяжелых случаях инсулин назначают сразу после постановки диагноза. С точки зрения безопасности инсулин мало отличается от пероральных сахаропонижающих средств (если больной хорошо обучен и получает необходимую поддержку). При выраженной гипергликемии, если больной не хочет получать инсулин или его назначение признано нецелесообразным, назначают комбинацию пероральных сахаропонижающих средств. Если она оказывается неэффективной, переходят на инсулин.

В принципе, возможна и обратная последовательность — например, после того как удалось наладить полноценную немедикаментозную терапию, пероральные сахаропонижающие средства иногда удается отменить. Однако в большинстве случаев заболевание неуклонно прогрессирует, и даже при строгом соблюдении диеты и выполнении физических упражнений рано или поздно приходится переходить к медикаментозной терапии.

13. Выбор сахаропонижающего средства

Отдельные сахаропонижающие средства будут рассмотрены ниже. Относительно того, какое из них выбрать, можно дать только самые общие рекомендации. Есть, однако, несколько факторов, которые необходимо учитывать в любом случае — это возраст, наличие ожирения и ряда сопутствующих заболеваний.

Пожилой возраст

С возрастом риск побочного действия препаратов растет, однако это не может служить оправданием для отказа от медикаментозного лечения у стариков. Так, устранение полиурии и никтурии, а следовательно, и необходимости по нескольку раз за ночь добираться до туалета снижает риск падений и перелома шейки бедренной кости.

Метформин используют с осторожностью: мышечная масса у пожилых обычно невелика и уровень креатинина может оставаться нормальным даже при почечной недостаточности.

Снижение сократимости миокарда может оставаться незамеченным и проявиться сердечной недостаточностью при приеме производных тиазолидиндиона.

При высоком риске гипогликемии, у больных, питающихся нерегулярно, и при почечной недостаточности стимуляторы секреции инсулина назначают в низких дозах; используют производные сульфаниламочевины короткого действия либо меглитиниды (репаглинид, натеглинид); препараты принимают во время еды.

Ожирение

Инсулинонезависимый сахарный диабет часто сочетается с ожирением, которое, вероятно, и служит причиной инсулинорезистентности и синдрома множественных метаболических нарушений. В таких случаях часто назначают метформин — препарат,

способствующий похуданию и поддержанию нормального веса. Поскольку ожирению обычно сопутствует выраженная инсулинорезистентность, используют производные тиазолидиндиона, которые (как и метформин), усиливают действие инсулина. Безопасность препаратов этой группы при длительном применении не изучена.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность повышает риск гипогликемии, особенно при приеме пероральных сахаропонижающих препаратов.

Метформин и ингибиторы α -глюкозидазы противопоказаны.

Можно использовать производные тиазолидиндиона, однако следует помнить, что они могут вызвать задержку жидкости.

Можно назначать и такие препараты короткого действия, как глипизид, репаглинид и натеглинид.

Если уровень креатинина сыворотки превышает 1,8 мг% (либо скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин), наиболее безопасен инсулин.

Заболевания сердца и легких

Обструктивные апноэ во сне, хроническая гипоксия и сердечная недостаточность III и IV функционального класса повышают риск лактацидоза.

Метформин противопоказан.

При приеме производных тиазолидиндиона больной должен немедленно сообщать об отеках ног, о быстрой прибавке веса и об одышке.

Наиболее безопасны препараты сульфанилмочевин короткого действия (глипизид), меглитиниды (репаглинид, натеглинид) и инсулин.

Заболевания печени

При заболеваниях печени повышен риск лактацидоза и гипогликемии; метаболизм многих пероральных сахаропонижающих средств замедлен.

При повышении активности аланинаминотрансферазы в 2,5 раза и выше метформин и производные тиазолидиндиона не назначают.

Препараты сульфанилмочевин второго поколения (глипизид и глибенкламид), частично метаболизируются в печени и должны применяться с осторожностью из-за риска гипогликемии.

Наиболее безопасным считается инсулин.

14. Инсулин

1. Схему инсулинотерапии подбирают индивидуально, исходя из задач лечения и ориентируясь на результаты самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови. Большинство больных способны корректировать режим инсулинотерапии самостоятельно.
2. В США используют только человеческий инсулин.
3. Доза инсулина может составлять от 5 до нескольких сотен единиц в сутки.
4. Средняя суточная доза инсулина — 0,6—0,8 ед/кг.

5. При ожирении может потребоваться более 100 ед инсулина в сутки.
6. Время инъекций, основных и дополнительных приемов пищи должно быть постоянным.
7. Лизпро- и аспарт-инсулин вводят не больше чем за 15 мин до еды (другие препараты инсулина вводят по крайней мере за 30 мин до еды).
8. Те больные, которые самостоятельно определяют уровень глюкозы в крови перед едой и, ориентируясь на него, подбирают дозу инсулина, обычно отдают предпочтение лизпро- и аспарт-инсулину. В то же время большинство исследований, в которых критерием эффективности служил уровень гликозилированного гемоглобина, не выявили их преимуществ перед обычными препаратами, которые вводятся за 30—45 мин до еды.
9. При использовании лизпро- и аспарт-инсулина может потребоваться изменение дозы и частоты введения инсулинов более длительного действия, обеспечивающих базальный уровень инсулина.
10. Гларгин-инсулин нельзя смешивать с другими инсулинами, разводить и вводить в/в.
11. Гларгин-инсулин вводят п/к, обычно один раз в сутки на ночь.
12. Носимый дозатор инсулина подходит тем, кто хочет вести более активный и свободный образ жизни. Этот метод требует от больного знаний, дисциплины и ответственности. Перед началом лечения проводится консультация эндокринолога или инструктора-диабетолога.

15. Монотерапия пероральными сахаропонижающими препаратами

Наилучшие на сегодня пероральные сахаропонижающие препараты — это производные сульфанилмочевин второго поколения и метформин.

Исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, Британское проспективное исследование сахарного диабета) показало преимущества монотерапии метформином у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с ожирением.

Производные сульфанилмочевин второго поколения хорошо переносятся, безопасны при длительном приеме, дешевы и тоже могут с успехом применяться в виде монотерапии.

Эффективность и безопасность других пероральных сахаропонижающих средств изучена хуже; их используют по особым показаниям, например, если производные сульфанилмочевин и метформин противопоказаны или плохо переносятся.

Производные сульфанилмочевин второго поколения

1. Противопоказаны при беременности и кормлении грудью, при заболеваниях печени и почечной недостаточности.
2. Дозу увеличивают каждые 1—2 нед до нормализации уровня глюкозы или достижения максимальной дозы.

3. Считается, что при умеренном снижении функции почек глипизид безопаснее, чем глибенкламид.
4. Возможны перекрестные аллергические реакции с другими препаратами, содержащими сульфонамидную группу.
5. Активность всех препаратов этой группы примерно одинакова. В случае неэффективности менять один на другой, как правило, бесполезно.
6. Глибенкламид чаще других препаратов этой группы вызывает гипогликемию.
7. Риск гипогликемии повышен при почечной недостаточности. Наименее опасен в этом отношении глимепирид.
8. Препараты этой группы позволяют снизить уровень гликозилированного гемоглобина на 1,5—2,0%.

Метформин

1. Противопоказан при беременности, кормлении грудью и аллергии к бигуанидам.
2. Сахаропонижающее действие обусловлено, по-видимому, подавлением глюконеогенеза в печени.
3. Усиливает действие инсулина. Не усиливает секрецию инсулина и сам по себе гипогликемию не вызывает.
4. Можно сочетать с инсулином.
5. Можно сочетать с производными сульфанилмочевины.
6. Побочное действие включает металлический вкус во рту, понос, тошноту, потерю аппетита. Со временем эти явления иногда проходят.
7. Наиболее эффективен при ожирении.
8. Противопоказан при снижении функции почек (креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг% у мужчин, $\geq 1,4$ мг% у женщин) из-за риска лактацидоза. У больных старше 80 лет метформин используют с осторожностью; определение креатинина сыворотки обязательно. Даже преходящее снижение функции почек (например, при пиелографии или ангиографии) может привести к лактацидозу.
9. Противопоказан при хронической обструктивной болезни легких, сердечной недостаточности, тяжелых поражениях печени и алкоголизме.
10. Позволяет снизить уровень гликозилированного гемоглобина на 1,5—2%.

Ингибиторы α -глюкозидазы

1. Противопоказаны при уровне креатинина сыворотки > 2 мг%, повышении активности аминотрансфераз сыворотки, болезни Крона и неспецифическом язвенном колите.
2. Замедляют всасывание углеводов в кишечнике, тем самым снижая уровень глюкозы и инсулина после еды.
3. Позволяют снизить уровень гликозилированного гемоглобина на 0,5—1%.
4. Не вызывают гипогликемии.

5. Частые побочные эффекты — боли в животе, метеоризм и понос. Действие со временем ослабевает, поэтому дозу постепенно повышают.
6. Всосавшиеся метаболиты могут оказывать гепатотоксическое действие, что проявляется повышением активности аминотрансфераз в сыворотке.
7. Максимальная доза — 100 мг 3 раза в сутки. При весе тела менее 60 кг используют меньшие дозы. Активность аспартатаминотрансферазы следует определять каждые 3 месяца.
8. Могут использоваться совместно с другими сахаропонижающими средствами.
9. Наиболее эффективны — в виде монотерапии и в сочетании с производными сульфанилмочевины — при небольшой гипергликемии, умеренно повышенном уровне гликозилированного гемоглобина.
10. Следует принимать вместе с пищей.

Производные тиазолидиндиона

1. При применении троглитазона описана идиосинкразическая реакция — острый некроз печени. Показано, что более новые препараты — розиглитазон и пиоглитазон — менее опасны в этом отношении. FDA рекомендовало прекратить продажу троглитазона.
2. Розиглитазон в сочетании с инсулином не применяется.
3. Производные тиазолидиндиона — как сами по себе, так и в сочетании с другими препаратами — могут вызвать задержку жидкости и сердечную недостаточность. При умеренной и тяжелой сердечной недостаточности (III—IV функциональный класс) они противопоказаны.
4. Другие противопоказания: беременность, кормление грудью, заболевания печени, инсулинозависимый сахарный диабет.
5. Повышают чувствительность тканей (особенно мышц) к инсулину.
6. Не усиливают секрецию инсулина и сами по себе не вызывают гипогликемии.
7. На сегодня случаев тяжелого поражения печени при приеме розиглитазона и пиоглитазона не описано. Однако опыт их использования невелик, и применять их следует с осторожностью. Активность аланинаминотрансферазы в сыворотке определяют перед началом приема, раз в 2 месяца в течение первого года приема и время от времени в дальнейшем. Если исходная активность аланинаминотрансферазы превышает норму в 2,5 раза, лечение не начинают. Если активность аланинаминотрансферазы превышает норму в 3 раза, лечение прекращают.
8. Позволяют снизить уровень гликозилированного гемоглобина на 1—1,5%.
9. Побочные эффекты включают увеличение веса тела, отеки и легкую анемию. Все они в той или иной мере обусловлены задержкой жидкости.

10. Концентрация холестерина ЛПНП и ЛПВП может незначительно повыситься, при использовании розиглитазона — на 12—19%.
11. Используются в виде монотерапии и в сочетании с метформинном и производными сульфанилмочевины.
12. Показаны, если суточная потребность в инсулине превышает 1 ед/кг или имеются косвенные признаки инсулинорезистентности (ожирение по мужскому типу, артериальная гипертензия, дислипотеидемия), а также в тех случаях, когда метформин противопоказан или плохо переносится.
13. Производные тиазолидиндиона дороги, а их безопасность при длительном применении не доказана, поэтому они применяются главным образом при неэффективности других средств.
14. Противопоказаны при сердечной недостаточности III и IV функционального класса.

Меглитиниды

1. Усиливают секрецию инсулина.
2. Продолжительность действия очень мала.
3. Принимают за 15 мин до еды. При пропуске приема пищи прием препарата тоже пропускают.
5. Применяются в виде монотерапии и в сочетании с метформинном.
6. Репаглинид можно использовать при почечной недостаточности, однако дозу при этом повышают с осторожностью.
7. При нарушении функции печени дозу натеглинида снижают.
8. Основной побочный эффект — гипогликемия — встречается реже, чем при использовании производных сульфанилмочевины.
9. Метаболизируются микросомальными ферментами печени и могут взаимодействовать с препаратами, которые метаболизируются этой же ферментной системой (троглитазон, рифампицин, барбитураты, карбамазепин). Кетоконазол и миконазол могут подавлять метаболизм меглитинидов.

16. Комбинированная терапия пероральными сахаропонижающим средствам

Инсулинонезависимый сахарный диабет — прогрессирующее заболевание, поэтому рано или поздно к первому препарату приходится добавлять другие. Обычно при этом ориентируются на уровень гликозилированного гемоглобина и его ожидаемое снижение при назначении нового препарата (обычно оно составляет от 0,5 до 2%). Рекомендуются следующие комбинации (порядок перечисления не соответствует эффективности, безопасности и стоимости):

- Производное сульфанилмочевины плюс ингибитор α -глюкозидазы.
- Производное сульфанилмочевины плюс метформин.
- Производное сульфанилмочевины плюс производное тиазолидиндиона.

- Производное тиазолидиндиона плюс ингибитор α -глюкозидазы.
- Метформин плюс ингибитор α -глюкозидазы.
- Производное сульфанилмочевины плюс метформин плюс производное тиазолидиндиона.
- Производное сульфанилмочевины плюс ингибитор α -глюкозидазы плюс метформин плюс производное тиазолидиндиона.

17. Инсулин

Если терапия пероральными сахаропонижающими средствами себя исчерпала, необходимо либо добавить инсулин, либо перейти на него полностью. При этом можно использовать одну из следующих схем.

Добавление инсулина к пероральным сахаропонижающим средствам

Большому, получающему метформин или производное тиазолидиндиона, на ночь назначают инсулин NPH или гларгин-инсулин. Начальная доза обычно 0,1 ед/кг. Если больной получал производные сульфанилмочевины, их можно отменить. Больному, получающему производные сульфанилмочевины, на ночь назначают инсулин, как описано выше. Дозу производных сульфанилмочевины снижают вдвое.

Переход на монотерапию инсулином

Начинают с введения инсулина два раза в сутки, затем число инъекций постепенно увеличивают, ориентируясь на режим питания, физической активности и результаты наблюдения за уровнем глюкозы крови. У наиболее активных больных используют режим многократных инъекций, сочетая препараты короткого и длительного действия.

Добавление пероральных средств к инсулину

Больным, которым требуются высокие дозы инсулина (более 100 ед/сут), целесообразно назначить метформин или производное тиазолидиндиона.

Нормализация АД

При сахарном диабете нормализация АД столь же важна, как нормализация углеводного обмена.

18. Систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. либо диастолическое АД ≥ 80 мм рт. ст.

При инсулинонезависимом сахарном диабете систолическое АД должно быть меньше 130 мм рт. ст., диастолическое — меньше 80 мм рт. ст.

В исследовании UKPDS показано, что суммарный риск осложнений сахарного диабета тем ниже, чем

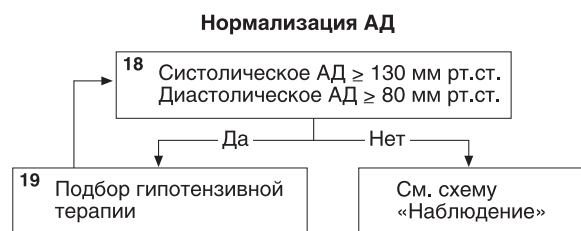


Схема 3. Нормализация АД.

ниже систолическое АД. Минимальный риск отмечен при систолическом АД < 120 мм рт. ст.

Нормализация систолического АД — главная цель лечения. В то же время важна и нормализация диастолического АД. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment, «Оптимальное лечение артериальной гипертонии») показано, что при диастолическом АД < 80 мм рт. ст. снижается риск сердечно-сосудистых осложнений. При почечной недостаточности и протеинурии свыше 1 г/сут АД должно быть еще ниже: < 120/75 мм рт. ст.

19. Подбор гипотензивной терапии

В первую очередь используют ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (возможно, при инсулинонезависимом сахарном диабете они препятствуют развитию микро- и макроангиопатических осложнений). Одновременно проводят немедикаментозное лечение. Как правило, для нормализации АД требуется сочетание нескольких гипотензивных средств. В исследовании UKPDS для снижения АД до 150/85 мм рт. ст. в 30% случаев требовалось не менее трех препаратов.

Нормализация липидного обмена

20. Нормальный уровень холестерина ЛПНП

Уровень холестерина ЛПНП при инсулинонезависимом сахарном диабете должен составлять < 100 мг%. Как правило, для этого требуется активная медикаментозная терапия, диета (включая ограничение алкоголя) и физические упражнения. Исследования показали, что ИБС выявляется у 80% взрослых с сахарным диабетом. Более 75% смертей больных инсулинонезависимым сахарным диабетом, диагностированным в возрасте 40 лет и старше, обусловлено инфарктом миокарда, инсультом и другими проявлениями атеросклероза. Больному следует постоянно указывать на важность нормализации липидного об-

мена. Поначалу липидный профиль следует определять при каждом осмотре, а в дальнейшем, после его нормализации, — не реже раза в год.

21. Нормализовать уровень холестерина ЛПНП

Немедикаментозное лечение сочетают с медикаментозным. При инсулинонезависимом сахарном диабете медикаментозное лечение обычно начинают немедленно, не дожидаясь результатов немедикаментозного.

22. Нормальный уровень триглицеридов и холестерина ЛПВП

Уровень триглицеридов должен быть меньше 150 мг%, уровень холестерина ЛПВП должен превышать 40 мг%.

23. Нормализовать уровень триглицеридов и холестерина ЛПВП

Убедительно показано, что при нормальном уровне холестерина ЛПНП нормализация уровня холестерина ЛПВП с помощью производных фиброевой кислоты (гемфиброзил, фенофибрат) приводит к дальнейшему снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Не исключено, что комбинация производных фиброевой кислоты и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы даст еще более выраженный эффект, однако такое лечение чревато серьезными осложнениями, в том числе рабдомиолизом. Риск рабдомиолиза на фоне такого сочетания превышает 1 : 1000 и повышается с ростом дозы. Больной должен немедленно сообщать о появлении любых мышечных симптомов; активность креатинфосфокиназы и аланинаминотрансферазы сыворотки определяют каждые 4—6 нед лечения. Появление любых признаков поражения мышц требует смены терапии.

Наблюдение

24. Текущее наблюдение

Цели наблюдения — те же, что и на начальном этапе лечения: следить за регулярным соблюдением диеты и режима физических упражнений, за состоянием углеводного, липидного обмена и АД, своевременно выявлять и лечить хронические осложнения сахарного диабета. Частота осмотров зависит от степени компенсации сахарного диабета, изменений в схеме лечения, наличия хронических осложнений сахарного диабета и сопутствующих заболеваний. В начале лечения, а также в те периоды, когда схема лечения резко меняется (например, при переходе на инсулин), осмотры должны быть ежедневными — пока уровень глюкозы крови не стабилизируется, риск гипогликемии не будет устранен, а больной полностью не овладеет навыками самостоятельного лечения. После существенных изменений в схеме лечения (таких как назначение нового препарата) осмотр должен быть произведен не позже чем через неделю.

Нормализация липидного обмена

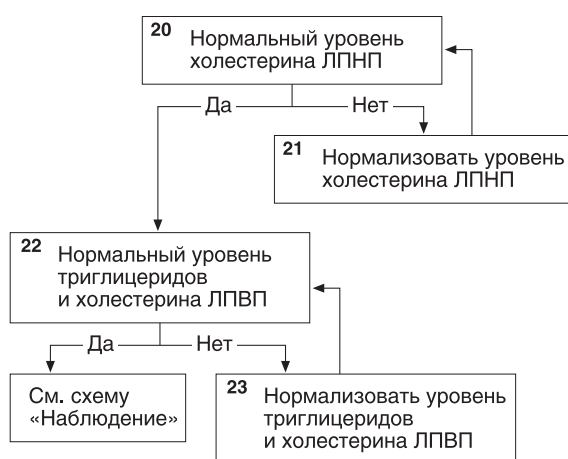


Схема 4. Нормализация углеводного обмена

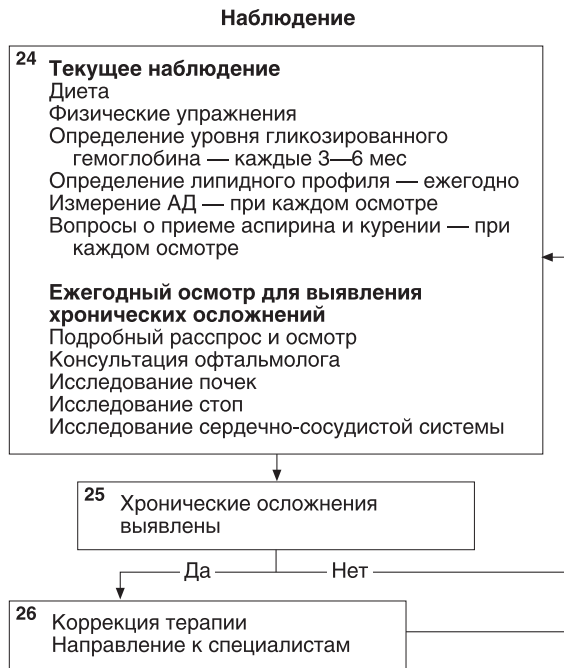


Схема 5. Наблюдение.

Минимальная частота осмотров для больных, получающих инсулин, — раз в 3 мес, для остальных — раз в полгода. Если цели лечения не достигнуты, осмотры проводят чаще.

Задачи наблюдения

1. Соблюдение диеты, регулярные физические упражнения.
2. Определение гликозирированного гемоглобина раз в 3—6 мес (при плохой компенсации сахарного диабета и у получающих инсулин — раз в 3—6 мес).
3. Нормализация липидного обмена чрезвычайно важна. Сахарный диабет многократно повышает риск ИБС, кроме того, при нем очень часты нарушения липидного обмена, которые повышают риск ИБС еще больше. Показано, что нормализация липидного обмена ведет к снижению риска ИБС. Липидный профиль (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП и ЛПНП) определяются ежегодно. Если достигнута стойкая нормализация липидного обмена (см. пп. 22 и 24) и лечение не меняется, то липидный профиль можно определять реже.
4. АД измеряют при каждом осмотре. Достигнутая нормализация АД (см. п. 20) должна строго поддерживаться.
5. Если был назначен аспирин, следует удостовериться, что больной продолжает его принимать (аспирин назначают всем больным 40 лет и старше в отсутствие противопоказаний к этому препарату).
6. Следует выяснить, курит ли больной, и если да, то помочь ему бросить курить.

Выявление хронических осложнений сахарного диабета

Расспрос

1. Результаты самостоятельного контроля глюкозы в крови. Качество контроля ежегодно проверяют: уровень глюкозы в крови больного (не натощак) определяют одновременно его глюкометром и лабораторным прибором.
2. Самостоятельная коррекция лечения больным.
3. Гипер- и гипогликемия: частота, тяжесть, причины.
4. Неудобства и трудности при выполнении назначений.
5. Признаки хронических осложнений сахарного диабета.
6. Самостоятельный прием безрецептурных препаратов и средств альтернативной медицины.
7. Результаты офтальмологического исследования.
8. Употребление алкоголя и наркотиков.
9. Определение биохимических показателей функции печени и креатинина (для своевременного выявления противопоказаний к гипогликемическим средствам).

Осмотр

1. Вес тела.
2. АД.
3. Исследование сердечно-сосудистой системы, включая сонные артерии.
4. Обследование стоп (ногти, межпальцевые промежутки, омокелости, язвы, деформации, чувствительность) и обуви.

Осмотр офтальмолога

Исследование почек

Анализ на микроальбуминурию проводят ежегодно. Причиной ложноположительного результата могут быть: примесь крови, длительные тяжелые физические нагрузки, лихорадка, сердечная недостаточность, декомпенсированный сахарный диабет, артериальная гипертония, инфекции мочевых путей, попадание в мочу влагалищного отделяемого.

При выявлении альбуминурии определяют уровень креатинина сыворотки.

Если обычный анализ на протеинурию дает отрицательный результат, следует использовать специальные наборы для выявления микроальбуминурии качественным методом. Если микроальбуминурия выявлена, проводят определение суточной экскреции альбумина. Если она превышает 30 мг, исследование проводят еще 2 раза на протяжении 3 месяцев. Если суточная экскреция альбумина превышает 30 мг в двух определениях из трех, констатируют наличие микроальбуминурии, то есть начальной стадии диабетической нефропатии.

Исследование стоп

Больным необходимо рассказывать об опасности диабетической стопы и о мерах ее предотвращения. Эти меры больной проводит как самостоятельно, так и с помощью специалистов.

Факторы риска диабетической стопы:

1. Потеря чувствительности стопы (выявляется с помощью монофиламентного эстезиометра).
2. Поражение сосудов ног (отсутствие пульса на артериях стопы, перемежающаяся хромота, ишемические изменения кожи).
3. Деформации стопы (вальгусная деформация большого пальца, нейрогенная артропатия, снижение подвижности суставов, ампутации).
4. Поражения кожи (омозолелости, трещины, язвы, грибковые поражения), деформации ногтей.
5. Неподходящая обувь (плохо подобранная, тесная, изношенная).

Исследование сердечно-сосудистой системы

Обращают внимание на боль в грудной клетке, перемежающуюся хромоту, эпизоды преходящей ишемии головного мозга. Проводят исследование сердца и сонных артерий.

Отдельные рекомендации

1. Вакцинацию против гриппа проводят ежегодно.
2. Иммунизацию пневмококковой вакциной проводят раз в пять лет у больных с нефротическим синдромом, почечной недостаточностью и при снижении иммунитета, вызванном другими причинами.
3. Показано, что ингибиторы АПФ снижают смертность от сердечно-сосудистых осложнений и общую смертность при инфаркте миокарда, сердечной недостаточности и у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом с факторами риска ИБС. Кроме того, при сахарном диабете эти препараты повышают почечную выживаемость. Ингибиторы АПФ рекомендуются всем больным сахарным диабетом с факторами риска ИБС. Исследования продолжаются; не исключено, что ингибиторы АПФ вскоре будут рекомендованы всем больным сахарным диабетом.
4. Какого-либо влияния витамина Е на развитие сердечно-сосудистых осложнений не выявлено.

26. Тактика при появлении хронических осложнений сахарного диабета

Диабетическая нефропатия

При появлении микроальбуминурии показаны устойчивая нормализация АД и уровня глюкозы кро-

ви, тщательное выявление и устранение факторов риска ИБС. При развитии почечной недостаточности (креатинин сыворотки $> 1,5$ мг%) и высокой протеинурии (более 3 г/сут) лечение ведется совместно с нефрологом, который пересматривает и при необходимости меняет назначения, инструктирует больного на случай прогрессирования почечной недостаточности, дает рекомендации по сохранению вен рук (они понадобятся для создания сосудистого доступа при гемодиализе). При прогрессировании почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин) больного направляют к нефрологу для планирования гемодиализа и трансплантации почки, лечения анемии и почечной остеодистрофии.

Диабетическая нейропатия

Лечение заключается в тщательном поддержании нормального АД и уровня глюкозы в крови. Крайне важен уход за стопами. В качестве симптоматического лечения применяют amitриптилин, нортриптилин, тразодон, капсаицин местно, карбамазепин и габапентин. При необходимости больного направляют к невропатологу.

Диабетическая ретинопатия

Лечение заключается в тщательном поддержании нормального АД и уровня глюкозы в крови. Регулярное обследование и своевременное лечение у офтальмолога позволяют предотвратить потерю зрения.

ИБС, сердечная недостаточность и нарушения мозгового кровообращения

Лечение заключается в устранении факторов риска атеросклероза (артериальной гипертензии, гиперлипотеидемии, курения) и приеме аспирина. При ИБС и поражении сонных артерий показано направление к хирургу. У таких больных нередко встречается и сердечная недостаточность. Использовать спиронолактон, особенно в сочетании с ингибиторами АПФ, нужно с осторожностью; необходим тщательный контроль уровня калия и функции почек.

Поражение периферических сосудов

Прогрессирование поражения периферических сосудов можно замедлить строгим поддержанием нормального уровня глюкозы крови, нормального АД и отказом от курения. Тщательный уход за стопами предотвращает развитие флегмоны. При перемежающейся хромоте и отсутствии пульса на артериях стоп показано направление к хирургу. Хирургическое лечение (например, баллонная ангиопластика, эндартерэктомия и шунтирование) иногда позволяют избежать ампутации.

Лечение рака молочной железы

Рекомендации Института совершенствования медицинской помощи

2003

Настоящее руководство адресовано врачам, участвующим в лечении рака молочной железы. Руководство построено в виде схем, которые сопровождаются подробными комментариями. Пункты на схеме, к которым имеется комментарий, обозначены буквой «К». Номер пункта на схеме указывает на номер соответствующего комментария.

Рекомендации следует применять при протоковом раке *in situ* (0 стадии) и инвазивном раке молочной железы I—II стадии. На дольковый рак *in situ* и инвазивный рак молочной железы III—IV стадии они не распространяются.

Основная схема

1. Подозрение на рак молочной железы или подтвержденный диагноз

Врач, оказывающий первичную или специализированную медицинскую помощь, должен подтвердить или опровергнуть диагноз рака молочной железы. Эта встреча врача, больной и ее близких очень важна для того, чтобы в дальнейшем между ними установились отношения доверия и сотрудничества.

2. Предварительная консультация о возможности диагностики и лечения

С больной и при необходимости ее близкими обсуждаются все возможные методы лечения в зависимости от предполагаемых результатов обследования, прежде всего результатов гистологического исследования. Необходимо объяснить преимущества и недостатки мастэктомии и органосохраняющих операций, а также в каких случаях необходимо оценивать состояние подмышечных лимфоузлов. До выбора метода хирургического лечения следует рассказать больной о косметических результатах разных операций.

Реконструктивные операции следует предлагать всем больным раком молочной железы 0—II стадий, которые настаивают на выполнении мастэктомии.

В зависимости от выбранного метода лечения с больной и ее близкими следует обсудить, где будет проводиться лечение, как организовать его наиболее целесообразно и удобно для больной. При этом следует учитывать необходимость: хирургического лечения, химио- и гормонотерапии, лучевой терапии, реконструктивного вмешательства.

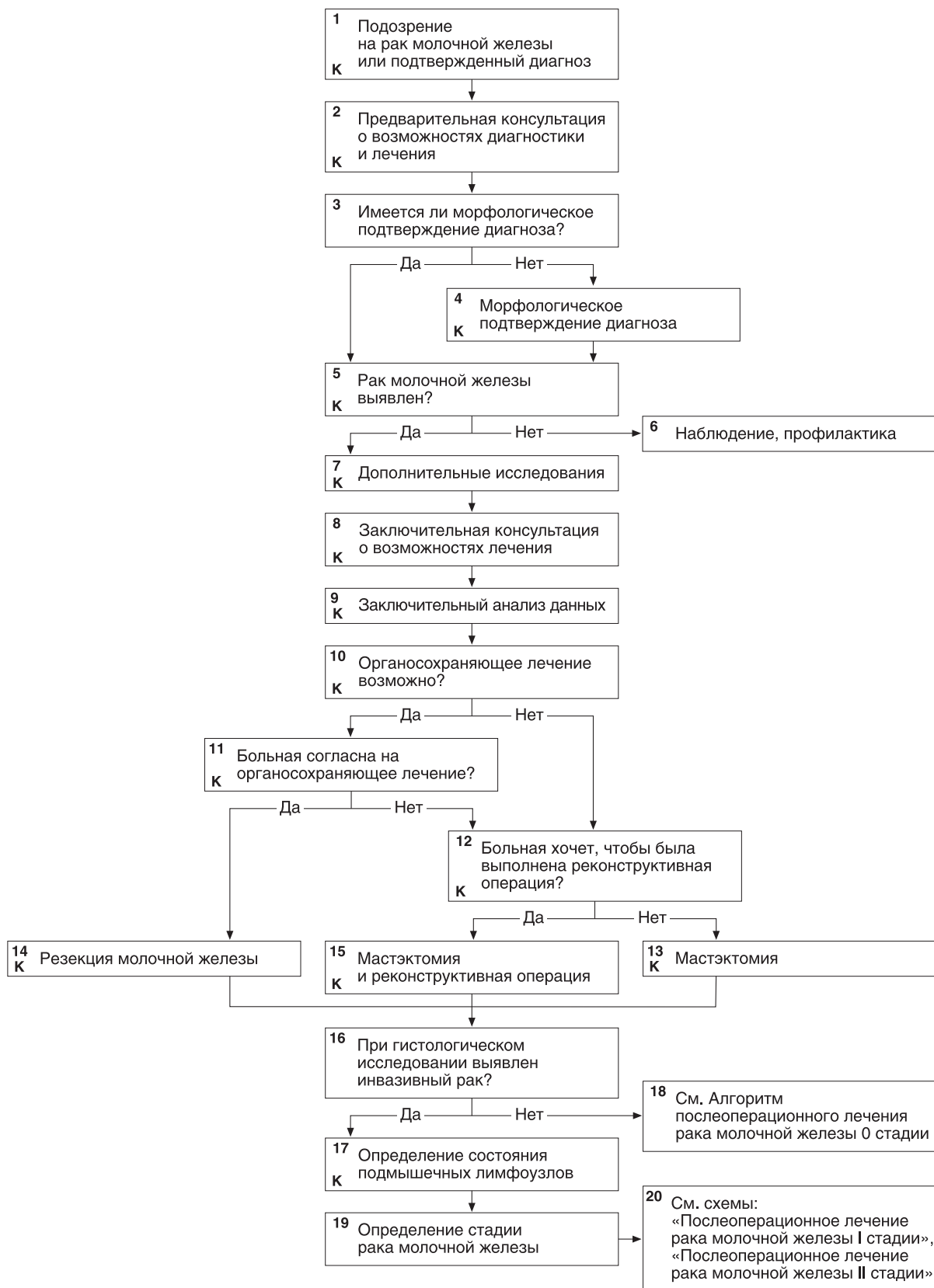
4. Морфологическое подтверждение диагноза

При пальпируемых объемных образованиях молочной железы можно выполнить пункцию, пункционную, инцизионную или тотальную биопсию. Любой вариант биопсии непальпируемых образований проводится под контролем маммографии или УЗИ.

Кожный разрез для биопсии следует планировать так, чтобы при удалении биоптата с ним контактировало минимальное количество неизмененных тканей. По возможности разрез следует располагать так, чтобы рубец был иссечен при мастэктомии. Изогнутые разрезы вдоль линий Лангера (представляют собой концентрические окружности вокруг околососкового кружка) характеризуются более удовлетворительными косметическими результатами, особенно при биопсии образований верхних квадрантов. Радиальные разрезы приводят к меньшей деформации молочной железы при биопсии крупных образований нижних квадрантов.

При подозрении на рак, когда больная настаивает на органосохраняющей операции, следует удалять образование в пределах здоровых тканей. Биоптат маркируют лигатурами или каким-либо другим способом. Это позволяет различать передний и задний, верхний и нижний, медиальный и латеральный края биоптата. Хирург должен тщательно осмотреть биоптат и при сомнениях в радикальности операции ис-

Лечение рака молочной железы: основная схема



сечь ткань молочной железы дополнительно. Все биоптаты маркируют, как указано выше. Очень важен тесный контакт хирурга с патоморфологом.

5. Рак молочной железы выявлен?

Если при гистологическом исследовании выявлен рак, планируют дополнительные исследования. Если рак не выявлен, проводят профилактические мероприятия, руководствуясь соответствующими рекомендациями.

7. Дополнительные исследования

Необходимо получить результаты маммографии обеих молочных желез, выполненной в течение последних 6 мес. Другие исследования планируются по усмотрению хирурга и специалиста по лучевой диагностике.

8. Заключительная консультация о возможностях лечения

Необходимо уточнить, располагает ли больная всеми необходимыми знаниями о возможностях лечения, нуждаются ли они в уточнении на основании полученных данных, и при необходимости сделать эти уточнения.

9. Заключительный анализ данных

Следует тщательно оценить результаты гистологического и других исследований, консультаций больной и еще раз уточнить стадию рака молочной железы.

10. Органосохраняющее лечение возможно?

Вне рамок клинических испытаний органосохраняющее лечение противопоказано в следующих случаях:

- диффузные кальцификаты;
- мультицентрический рост, выявленный при исследовании молочных желез и осмотре удаленного препарата;
- опухоли диаметром более 5 см;
- рожеподобный, маститоподобный и отечно-инфильтративный рак;
- лучевая терапия в анамнезе с захватом молочной железы в поле облучения;
- беременность (относительное противопоказание);
- коллагенозы, в том числе системная красная волчанка и системная склеродермия (относительные противопоказания);

Следует подчеркнуть, что возраст, локализация опухоли в области околососкового кружка и ее гистологическое строение не являются противопоказаниями к органосохраняющему лечению.

До выбора метода хирургического лечения следует рассказать больной о косметических результатах разных операций.

Если при биопсии выявлен инвазивный рак молочной железы, может быть проведена неoadъювантная (то есть предоперационная) химиотерапия. В ряде случаев она позволяет выполнить органосохра-

няющее лечение. На выживаемость неoadъювантная терапия не влияет.

11. Больная согласна на органосохраняющее лечение?

Органосохраняющее лечение подразумевает удаление первичной опухоли в пределах здоровых тканей (резекцию молочной железы) с последующим облучением всей молочной железы или молочной железы и регионарных лимфоузлов. С больной следует обсудить схему лечения и возможные осложнения.

Кому из больных можно не проводить лучевую терапию, до сих пор неизвестно. Если больная участвует в клиническом испытании, то лучевая терапия планируется в соответствии с его протоколом. Во всех остальных случаях следуют рекомендациям, приведенным ниже.

Если больной не показана химиотерапия, лучевую терапию начинают через 2—4 нед после органосохраняющей операции. Лечение откладывают при крупных серомах или раневой инфекции, а также если не восстановился объем движений руки или не зажила рана. В какой последовательности проводить химиотерапию и лучевую терапию, если больной показано и то, и другое, неизвестно. Химиотерапию и лучевую терапию можно назначать одномоментно и последовательно. Кроме того, химиотерапию можно проводить и до, и после лучевой терапии. Химиотерапию (хотя бы часть курсов) часто проводят до лучевой терапии.

Молочную железу облучают тангенциальными полями без болюсов. Применяют дистанционную γ -терапию в суммарной очаговой дозе 45—50 Гр (разовая очаговая доза 1,8—2 Гр). Лечение проводят в течение 4,5—5,5 нед. На втором этапе обычно облучают ложе опухоли в суммарной очаговой дозе 10—20 Гр. Отсутствие дополнительного облучения ложа опухоли повышает риск рецидива даже в отсутствие опухолевых клеток в краях резекции.

Следует отмечать ложе опухоли с помощью скрепок. Это позволяет точнее планировать лучевую терапию.

После органосохраняющей операции, включающей удаление подмышечных лимфоузлов, расположенных латеральнее малой грудной мышцы и под ней, иногда проводят облучение зон регионарного метастазирования. Мнения о его эффективности противоречивы. Облучение зон регионарного метастазирования проводят при метастазах в подмышечные лимфоузлы, поражении проксимально расположенных подмышечных лимфоузлов, прорастании капсулы лимфоузла, значительном увеличении подмышечных лимфоузлов, а также если удалены менее 6 подмышечных лимфоузлов в отсутствие биопсии сторожевого лимфоузла. При раке молочной железы 0 стадии облучение регионарных лимфоузлов не проводят.

Возможно облучение надключичных, подмышечных и окологрудных лимфоузлов. Суммарная оча-

говая доза при этом составляет 45—50 Гр, длительность лечения — 4,5—5,5 нед. Особое внимание требуется в тех случаях, когда границы полей облучения регионарных лимфоузлов соприкасаются или перекрываются друг с другом или с тангенциальными полями. Если запланировано облучение окологрудных лимфоузлов отдельным полем, его частично проводят с помощью электронного пучка. При использовании тангенциальных полей, захватывающих молочную железу и окологрудные лимфоузлы, следует планировать лечение так, чтобы поля как можно меньше захватывали миокард и ткань легкого.

12. Больная хочет, чтобы была выполнена реконструктивная операция?

Всем больным рассказывают о возможностях реконструкции молочной железы. Если больная хочет, чтобы такая операция была выполнена, назначают консультацию пластического хирурга. Дополнительная информация по этому вопросу представлена в п. 15 «Мастэктомия и реконструктивная операция».

13. Мастэктомия

Если диагноз рака молочной железы был поставлен на основании результатов цитологического исследования и в нем есть какие-либо сомнения, предварительно проводят пункционную биопсию.

При мастэктомии удаляют сосок и околососковый кружок и всю ткань молочной железы. При врастании опухоли в грудную стенку широко иссекают измененные ткани и отмечают границы резекции скрепками. Участок кожи, через который вводилась биопсийная или пункционная игла, необходимо удалить.

Показано, что послеоперационная лучевая терапия снижает частоту рецидивов и метастазов в регионарные лимфоузлы и повышает выживаемость при высоком риске прогрессирования и при раке молочной железы III стадии. О высоком риске прогрессирования говорят следующие признаки:

- метастазы в подмышечные лимфоузлы (особенно при поражении 4 лимфоузлов и более);
- прорастание грудной фасции;
- диаметр опухоли 5 см и более;
- отсутствие эстрогеновых рецепторов (при наличии других факторов риска);
- наличие опухолевых клеток в краях резекции.

Считается, что лучевую терапию следует проводить также при прорастании капсулы лимфоузла, поражении проксимально расположенных подмышечных лимфоузлов и значительном увеличении подмышечных лимфоузлов, однако прямых подтверждений этому нет.

В рамках клинических испытаний лучевая терапия проводится в соответствии с их протоколом. В остальных случаях лучевую терапию назначают исходя из следующих положений.

- Наиболее эффективная схема лечения при необходимости сочетания химио- и лучевой терапии по-

сле операции неизвестна. Часто химиотерапию (всю или часть курсов) проводят до лучевой терапии.

- Грудную стенку облучают тангенциальными полями. Применяют дистанционную γ -терапию или электронный пучок. Суммарная очаговая доза составляет 45—50 Гр, разовая очаговая доза — 1,8—2 Гр. Лечение проводят в течение 4,5—5,5 нед. Нередко дополнительно облучают рубец в суммарной очаговой дозе 10—15 Гр. Лучевую терапию планируют так, чтобы обеспечить однородность распределения поглощенной дозы в пределах терапевтического объема. Это подразумевает выбор излучения необходимой энергии, уточнение границ полей, использование компенсаторов и болюсов, а также определение объема облучения легких и сердца.
- Помимо грудной стенки обычно облучают надключичные лимфоузлы. При необходимости проводят лучевую терапию на область подмышечных и окологрудных лимфоузлов. Суммарная очаговая доза при облучении регионарных лимфоузлов составляет 45—50 Гр. Лечение проводят в течение 4,5—5,5 нед. Следует избегать перекрытия полей облучения грудной стенки и надключичных лимфоузлов. Если запланировано облучение окологрудных лимфоузлов отдельным полем, его частично проводят с помощью электронного пучка. При использовании тангенциальных полей, захватывающих молочную железу и окологрудные лимфоузлы, следует планировать лечение так, чтобы поля как можно меньше захватывали миокард и ткань легкого.

14. Резекция молочной железы

Объемное образование удаляют полностью, захватывая небольшое количество неизменной ткани молочной железы. Препарат тщательно маркируют (см. п. 4 «Морфологическое подтверждение диагноза»). За исключением редких случаев, чтобы обеспечить радикальность операции, при подтверждении диагноза «рак» дополнительно иссекают ткань молочной железы. Если это невозможно, то при наличии опухолевых клеток в краях резекции не более чем в 3 полях зрения при малом увеличении микроскопа и в отсутствие выраженного внутритротокового компонента опухоли мастэктомии можно не выполнять. Если биопсия была выполнена ранее и неизвестно, где в краях резекции обнаружены опухолевые клетки, иссекают оставшийся после операции кожный рубец и ткань молочной железы, окружающую ложе опухоли. Препарат тщательно маркируют. Границы резекции отмечают 4—6 скрепками. Это позволяет точнее планировать лучевую терапию и не затрудняет маммографию.

0 стадия

Рекомендации по органосохраняющему хирургическому лечению рака молочной железы *in situ* анало-

гичны таковым при инвазивном раке. Во время операции должны быть удалены все подозрительные участки, выявленные при маммографии, физикальном и гистологическом исследованиях.

I стадия

За исключением редких случаев, все опухоли T1 можно удалить макро- и микроскопически радикально при удовлетворительных косметических результатах органосохраняющей операции. При опухолях, расположенных в области околососкового кружка, радикальное вмешательство возможно только при удалении последнего.

II стадия

Радикальная органосохраняющая операция с удовлетворительными косметическими результатами возможна и при более крупных первичных опухолях.

15. Мастэктомия и реконструктивная операция

Одномоментное выполнение реконструктивной операции не должно влиять на радикальность операции. Сохранение кожи молочной железы возможно только в том случае, когда опухоль отделена от кожи большим количеством неизменной ткани и при мастэктомии будет иссечен рубец от предшествующей биопсии. Следует избегать повреждения сосудисто-нервных пучков и фасций, которые используются при реконструкции молочной железы.

Одномоментная реконструктивная операция подразумевает перемещение лоскутов, установку имплантатов или экспандеров. Послеоперационная лучевая терапия ухудшает косметические результаты лечения.

17. Определение состояния подмышечных лимфоузлов

Подмышечная лимфаденэктомия

Если планируется органосохраняющее лечение, то подмышечную лимфаденэктомию выполняют из отдельного доступа. Поперечный дугообразный кожный разрез между передней и задней подмышечными складками предпочтительнее вертикального. В редких случаях и удаление первичной опухоли, и подмышечную лимфаденэктомию можно выполнить из одного доступа (вдоль передней подмышечной складки).

Удаляют все измененные подмышечные лимфоузлы. Клетчатку, расположенную спереди и сзади от подмышечной вены, оставляют, что снижает риск лимфостаза. Клетчатку, расположенную ниже подмышечной вены, а также латеральное малой грудной мышцы и под ней, удаляют полностью. При этом следует избегать повреждения грудоспинного, медиального и длинного грудных нервов. Полость после лимфаденэктомии дренируют с помощью закрытой дренажной системы.

Как уже отмечалось, обязательно удаляют лимфоузлы, лежащие латеральнее малой грудной мышцы и под ней. По возможности удаляют все измененные ткани. Если лимфоузлы спаяны друг с другом или с окружающими тканями, диагностируют опухоль N2, что соответствует III или IV стадии. Эти находки должны быть отражены в протоколе операции.

0 стадия

При протоковом раке *in situ* подмышечная лимфаденэктомия обычно не требуется. При опухолях диаметром более 2,5 см, особенно с угревидным типом роста, и пальпируемых опухолях при гистологическом исследовании может быть обнаружен инвазивный рак. В этих случаях может потребоваться биопсия подмышечных лимфоузлов или селективная лимфаденэктомия.

I стадия

Подмышечную лимфаденэктомию выполняют всем больным раком молочной железы I стадии. Это вмешательство носит преимущественно диагностический характер. В редких случаях — при высокодифференцированных опухолях (низкой степени злокачественности), например при протоковом раке диаметром менее 1 см, особенно у пожилых больных и больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в отсутствие изменений подмышечных лимфоузлов по данным предоперационного обследования — подмышечную лимфаденэктомию не проводят.

II стадия

Подмышечную лимфаденэктомию выполняют всем больным раком молочной железы II стадии. Это вмешательство носит как диагностический, так и лечебный характер.

Биопсия сторожевого лимфоузла

При биопсии сторожевого лимфоузла опухоль обкалывают метиленовым синим или радиоактивным изотопом. С их помощью определяют ближайший лимфоузел, в который поступает лимфа от данного участка молочной железы. Этот лимфоузел удаляют. Если метастазов в нем нет, лимфаденэктомию не проводят.

Данная тактика подразумевает участие врачей разных специальностей: хирурга, специалиста по лучевой диагностике, патоморфолога и онколога, имеющих опыт и возможности биопсии сторожевого лимфоузла и интерпретации ее результатов.

Многочисленные проспективные исследования подтверждают точность оценки состояния подмышечных лимфоузлов с помощью биопсии сторожевого лимфоузла. Отдаленные результаты такого лечения пока неизвестны.

В течение долгого времени подмышечная лимфаденэктомия была стандартом хирургического лечения рака молочной железы. Накопление опыта биопсии сторожевого лимфоузла способствует все более

широкому применению этого метода в клинической практике. Это вмешательство целесообразно выполнять в отсутствие изменений подмышечных лимфоузлов по данным предоперационного обследования.

Требования к гистологическому заключению

В гистологическом заключении должно быть отмечено следующее:

- размер опухоли;
- опухолевые клетки в краях резекции;
- число удаленных и пораженных лимфоузлов, прораствание их капсулы;
- доля инвазивного рака и рака *in situ* в опухоли, наличие выраженного внутрипротокового компонента;
- степень дифференцировки или злокачественности (указать шкалу или систему оценки);
- атипизм ядер (указать шкалу или систему оценки);
- гистологический тип;
- мультицентрический рост, выявленный при осмотре препарата или гистологическом исследовании;
- опухолевые эмболы в лимфатических или кровеносных сосудах;
- очаги некроза;
- содержание эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухоли.

Примечание. В настоящее время изучается прогностическая ценность таких факторов, как доля клеток в периоде S, ploидность опухолевых клеток, экспрессия отдельных онкогенов и др. До получения окончательных результатов эти данные не должны включаться в гистологическое заключение, определять прогноз и лечение.

Послеоперационное лечение рака молочной железы 0 стадии

22. Консультация онколога

(За исключением случаев долькового рака *in situ*.)

- Оценка риска прогрессирования.
- Аджьювантная химиотерапия при раке молочной железы 0 стадии не проводится.
- Необходимость назначения тамоксифена.
- Возможность участия в клинических испытаниях.

24. Консультация лучевого терапевта

Контролируемые клинические испытания продемонстрировали, что облучение молочной железы после органосохраняющей операции снижает риск рецидивов, хотя и не влияет на выживаемость. Если больная участвует в клиническом испытании, то лучевая терапия планируется в соответствии с его протоколом. Во всех остальных случаях следуют рекомендациям, приведенным ниже.

Лучевую терапию начинают через 2—4 нед после органосохраняющей операции. Лечение откладывают при крупных серомах или раневой инфекции, а

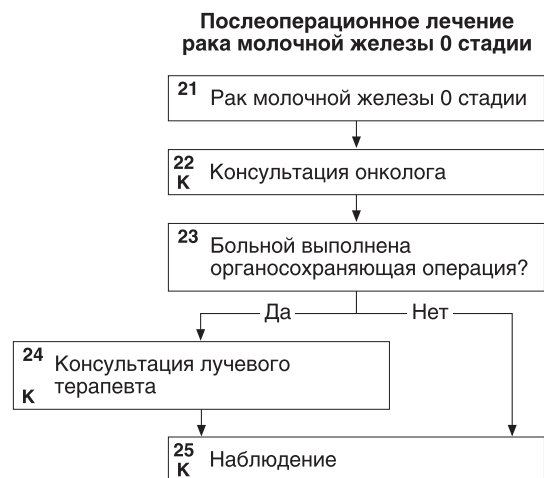


Схема 2. Послеоперационное лечение рака молочной железы 0 стадии.

также если не восстановился объем движений руки или не зажила рана.

Молочную железу облучают тангенциальными полями (без болюсов). Применяют дистанционную γ -терапию в суммарной очаговой дозе 45—50 Гр (разовая очаговая доза — 1,8—2 Гр). Лечение проводят в течение 4,5—5,5 нед. На втором этапе обычно облучают ложе опухоли в суммарной очаговой дозе 10—20 Гр. Отсутствие дополнительного облучения ложа опухоли повышает риск рецидива даже в отсутствие опухолевых клеток в краях резекции.

Следует отмечать ложе опухоли с помощью скрепок. Это позволяет точнее планировать лучевую терапию.

При раке молочной железы 0 стадии проводится облучение только молочной железы. Облучение регионарных лимфоузлов не показано.

25. План наблюдения

Рекомендации по наблюдению касаются только больных, не предъявляющих жалоб. При сохранении прежних или появлении новых жалоб проводят соответствующие исследования.

Рентгенография грудной клетки, биохимическое исследование крови, скинтиграфия костей, исследование опухолевых маркеров больным раком молочной железы 0 стадии не показаны. Ежегодно проводят маммографию. Осмотр и пальпацию молочных желез выполняют каждые 3—4 мес в течение первых 2 лет и каждые 6 мес в течение последующих 3 лет.

Больным, получающим тамоксифен, ежегодно проводят консультацию офтальмолога в связи с высоким риском катаракты, а также гинекологическое исследование и цитологическое исследование мазков из заднего свода влагалища в связи с высоким риском рака тела матки.

Послеоперационное лечение рака молочной железы I стадии

27. Консультация онколога

- Оценка риска прогрессирования.
- Возможность участия в клинических испытаниях.
- Показания к адъювантной терапии у данной больной.

При определении показаний учитывают следующие факторы:

- неблагоприятные прогностические факторы, выявленные при гистологическом исследовании: большой размер опухоли, низкая степень дифференцировки (или высокая степень злокачественности), выраженный атипизм ядер, опухолевые эмболы в лимфатических или кровеносных сосудах;
- общее состояние;
- менструальная функция;
- мнение больной;
- содержание эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухоли.

У больных, которым выполнена органосохраняющая операция, лечение планируют с учетом необходимости лучевой терапии.

Больной рассказывают о пользе и риске адъювантной терапии, в том числе химиотерапии.

Возможные схемы лечения:

1. Опухоль содержит эстрогеновые или прогестероновые рецепторы — тамоксифен, 20 мг/сут внутрь в течение 5 лет + химиотерапия;
2. Опухоль не содержит эстрогеновые и прогестероновые рецепторы — химиотерапия или наблюдение.

Больным в постменопаузе, имеющим противопоказания к назначению тамоксифена, в частности тромбоз глубоких вен ног, тромбоемболия легочной артерии или инсульт в анамнезе, можно назначить анастрозол. Отдаленные результаты лечения анастрозолом пока неизвестны.

Больным любого возраста в зависимости от общего состояния и ожидаемой продолжительности жизни может планироваться химиотерапия, хотя данных о ее эффективности у больных старше 70 лет мало. При низком риске прогрессирования химиотерапия нецелесообразна.

Химиотерапию должны проводить опытные врачи в соответствии с установленными схемами и рекомендациями по изменению доз противоопухолевых средств.

При раке молочной железы в отсутствие метастазов в лимфоузлы используют следующие схемы химиотерапии:

- доксорубицин и циклофосфамид (4 курса);
- циклофосфамид, доксорубицин и фторурацил (6 курсов);
- циклофосфамид, метотрексат и фторурацил (6 курсов).

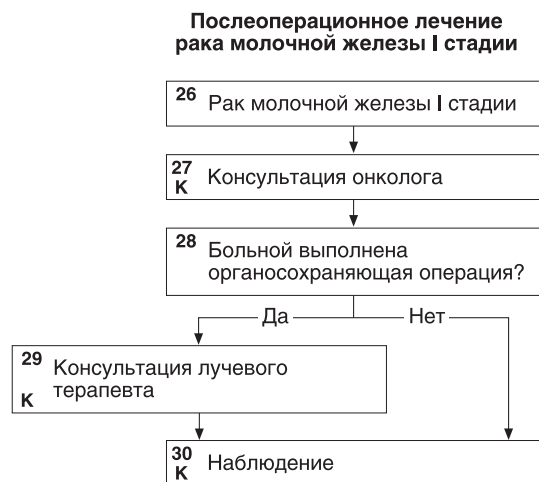


Схема 3. Послеоперационное лечение рака молочной железы I стадии

29. Консультация лучевого терапевта

Кому из больных можно не проводить лучевую терапию, до сих пор неизвестно. Если больная участвует в клиническом испытании, то лучевая терапия планируется в соответствии с его протоколом. Во всех остальных случаях следуют рекомендациям, приведенным ниже.

Если больной не показана химиотерапия, лучевую терапию начинают через 2—4 нед после органосохраняющей операции. Лечение откладывают при крупных серомах или раневой инфекции, а также если не восстановился объем движений руки или не зажила рана. В какой последовательности проводить химиотерапию и лучевую терапию, если больной показано и то, и другое, неизвестно. Химиотерапию и лучевую терапию можно назначать одновременно и последовательно. Кроме того, химиотерапию можно проводить и до, и после лучевой терапии (схема «сэндвич»). Химиотерапию (хотя бы часть курсов) часто проводят до лучевой терапии.

Молочную железу облучают тангенциальными полями без болюсов. Применяют дистанционную γ -терапию в суммарной очаговой дозе 45—50 Гр (разовая очаговая доза — 1,8—2 Гр). Лечение проводят в течение 4,5—5,5 нед. На втором этапе обычно облучают ложе опухоли в суммарной очаговой дозе 10—20 Гр. Отсутствие дополнительного облучения ложа опухоли повышает риск рецидива даже в отсутствие опухолевых клеток в краях резекции.

Следует отмечать ложе опухоли с помощью скрепок. Это позволяет точнее планировать лучевую терапию.

Больным раком молочной железы I стадии после органосохраняющей операции, включающей удаление подмышечных лимфоузлов, расположенных латеральнее малой грудной мышцы и под ней, или био-

псию сторожевого лимфоузла, облучение зон регионарного метастазирования не показано.

Мнения о необходимости облучения зон регионарного метастазирования, если удалены менее 6 подмышечных лимфоузлов в отсутствие биопсии сторожевого лимфоузла, противоречивы. Суммарная очаговая доза при облучении надключичных и подмышечных лимфоузлов составляет 45–50 Гр, длительность лечения — 4,5–5,5 нед. Особое внимание требуется в тех случаях, когда границы полей облучения регионарных лимфоузлов соприкасаются или перекрываются друг с другом или с тангенциальными полями.

30. План наблюдения

Рекомендации по наблюдению касаются только больных, не предъявляющих жалоб. При сохранении прежних или появлении новых жалоб проводят соответствующие исследования.

Рентгенография грудной клетки, биохимическое исследование крови, скинтиграфия костей, исследование опухолевых маркеров больным раком молочной железы I стадии не показаны. Исключение составляют только больные, участвующие в клинических испытаниях.

Ежегодно проводят маммографию. Осмотр и пальпацию молочных желез выполняют каждые 3–4 мес в течение первых 2 лет и каждые 6 мес в течение последующих 3 лет. Затем наблюдение проводят в соответствии с общими рекомендациями.

Больным, получающим тамоксифен, ежегодно проводят консультацию офтальмолога в связи с высоким риском катаракты, а также гинекологическое исследование и цитологическое исследование мазков из заднего свода влагалища в связи с высоким риском рака тела матки. В связи с высоким риском остеопороза до и в процессе лечения анастрозолом проводят денситометрию костей.

Послеоперационное лечение рака молочной железы II стадии

32. Консультация онколога

- Оценка риска прогрессирования.
- Возможность участия в клинических испытаниях.
- Высокодозная химиотерапия с аутотрансплантацией костного мозга или стволовых клеток крови при раке молочной железы II стадии не показана. Исключение составляют больные, участвующие в клинических испытаниях.
- У больных, которым выполнена органосохраняющая операция или показано облучение после мастэктомии, планируют лечение с учетом необходимости лучевой терапии.
- Больной рассказывают о пользе и риске адъювантной терапии, в том числе химиотерапии. Возможные схемы лечения:

Послеоперационное лечение рака молочной железы II стадии

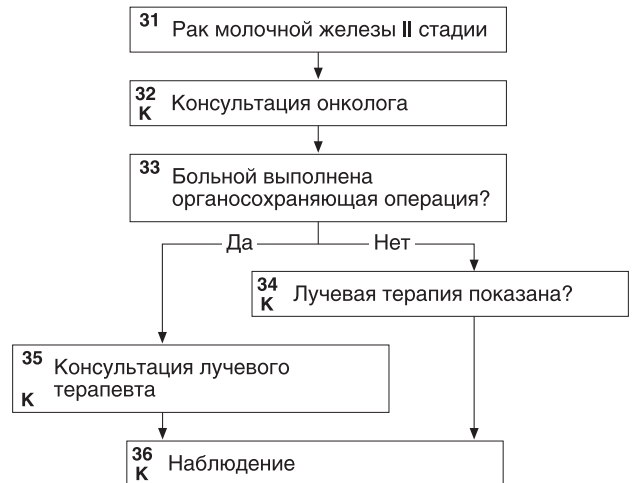


Схема 4. Послеоперационное лечение рака молочной железы I стадии.

- а) опухоль содержит эстрогеновые или прогестероновые рецепторы — химиотерапия + тамоксифен, 20 мг/сут внутрь в течение 5 лет;
- б) опухоль не содержит эстрогеновые или прогестероновые рецепторы — химиотерапия или наблюдение.

Больным любого возраста в зависимости от общего состояния и ожидаемой продолжительности жизни может планироваться химиотерапия, хотя данных о ее эффективности у больных старше 70 лет мало.

Химиотерапию должны проводить опытные врачи в соответствии с установленными схемами и рекомендациями по изменению доз противоопухолевых средств.

Больным в постменопаузе, имеющим противопоказания к назначению тамоксифена, в частности тромбоз глубоких вен ног, тромбоэмболия легочной артерии или инсульт в анамнезе, можно назначить анастрозол. Отдаленные результаты лечения анастрозолом пока неизвестны.

Больным раком молочной железы, не участвующим в клинических испытаниях, назначают следующие схемы химиотерапии:

- циклофосфамид, метотрексат и фторурацил (6 курсов);
- циклофосфамид, доксорубицин и фторурацил (6 курсов);
- доксорубицин и циклофосфамид (4 курса), затем циклофосфамид, метотрексат и фторурацил (8 курсов);
- доксорубицин и циклофосфамид (4 курса), затем паклитаксел или доцетаксел (4 курса);
- циклофосфамид, эпирубицин и фторурацил (6 курсов).

34. Больной показана лучевая терапия после мастэктомии?

Показано, что послеоперационная лучевая терапия снижает частоту рецидивов и метастазов в регионарные лимфоузлы и повышает выживаемость больных раком молочной железы ранних стадий при высоком риске прогрессирования (а также больных раком молочной железы III стадии). Среди неблагоприятных прогностических факторов следует отметить метастазы в подмышечные лимфоузлы (особенно при поражении 4 лимфоузлов и более), прорастание грудной фасции, опухоль диаметром 5 см и более, отсутствие эстрогеновых рецепторов (при наличии других факторов риска), наличие опухолевых клеток в краях резекции. Считается, что лучевую терапию следует проводить также при прорастании капсулы лимфоузла, поражении проксимально расположенных подмышечных лимфоузлов и значительном увеличении подмышечных лимфоузлов, однако мнения об этом противоречивы.

35. Консультация лучевого терапевта

Кому из больных можно не проводить лучевую терапию, до сих пор неизвестно. Если больная участвует в клиническом испытании, то лучевая терапия планируется в соответствии с его протоколом. Во всех остальных случаях следуют рекомендациям, приведенным ниже.

Если больной не показана химиотерапия, лучевую терапию начинают через 2—4 нед после органосохраняющей операции. Лечение откладывают при крупных серомах или раневой инфекции, а также если не восстановился объем движений руки или не зажила рана. В какой последовательности проводить химиотерапию и лучевую терапию, если больной показан и то, и другое, неизвестно. Химиотерапию и лучевую терапию можно назначать одновременно и последовательно. Кроме того, химиотерапию можно проводить и до, и после лучевой терапии (схема «сэндвич»). Химиотерапию (хотя бы часть курсов) часто проводят до лучевой терапии.

Молочную железу облучают тангенциальными полями без болюсов. Применяют дистанционную γ -терапию в суммарной очаговой дозе 45—50 Гр (разовая очаговая доза — 1,8—2 Гр). Лечение проводят в течение 4,5—5,5 нед. На втором этапе обычно облучают ложе опухоли в суммарной очаговой дозе 10—20 Гр. Отсутствие дополнительного облучения ложа опухоли повышает риск рецидива даже в отсутствие опухолевых клеток в краях резекции.

Следует отмечать ложе опухоли с помощью скрепок. Это позволяет точнее планировать лучевую терапию.

Больным раком молочной железы II стадии после органосохраняющей операции, включающей удаление подмышечных лимфоузлов, расположенных латеральнее малой грудной мышцы и под ней, иногда проводят облучение зон регионарного метастазиро-

вания. Мнения о его эффективности противоречивы. Облучение зон регионарного метастазирования проводят при метастазах в подмышечные лимфоузлы, поражении проксимально расположенных подмышечных лимфоузлов, прорастании капсулы лимфоузла, значительном увеличении подмышечных лимфоузлов, а также если удалены менее 6 подмышечных лимфоузлов в отсутствие биопсии сторожевого лимфоузла. Возможно облучение надключичных, подмышечных и окологрудных лимфоузлов. Суммарная очаговая доза при этом составляет 45—50 Гр, длительность лечения — 4,5—5,5 нед. Особое внимание требуется в тех случаях, когда границы полей облучения регионарных лимфоузлов соприкасаются или перекрываются друг с другом или с тангенциальными полями. Если запланировано облучение окологрудных лимфоузлов отдельным полем, его частично проводят с помощью электронного пучка. При использовании тангенциальных полей, захватывающих молочную железу и окологрудные лимфоузлы, следует планировать лечение так, чтобы поля как можно меньше захватывали миокард и ткань легкого.

Лучевая терапия после мастэктомии

Если больная участвует в клиническом испытании, то лучевая терапия планируется в соответствии с его протоколом. Во всех остальных случаях следуют рекомендациям, приведенным ниже.

Наиболее эффективная схема лечения при необходимости сочетания химио- и лучевой терапии после мастэктомии неизвестна. Схемы лечения различны. Часто химиотерапию (всю или часть курсов) проводят до лучевой терапии.

Грудную стенку облучают тангенциальными полями. Применяют дистанционную γ -терапию или электронный пучок. Суммарная очаговая доза составляет 45—50 Гр, разовая очаговая доза — 1,8—2 Гр. Лечение проводят в течение 4,5—5,5 нед. Нередко дополнительно облучают рубец в суммарной очаговой дозе 10—15 Гр. Лучевую терапию планируют так, чтобы обеспечить однородность распределения поглощенной дозы в пределах терапевтического объема. Это подразумевает выбор излучения необходимой энергии, уточнение границ полей, использование компенсаторов и болюсов, а также определение объема облучения легких и сердца.

Помимо грудной стенки обычно облучают надключичные лимфоузлы. При необходимости проводят лучевую терапию на область подмышечных и окологрудных лимфоузлов. Суммарная очаговая доза при облучении регионарных лимфоузлов составляет 45—50 Гр. Лечение проводят в течение 4,5—5,5 нед. Следует избегать перекрытия полей облучения грудной стенки и надключичных лимфоузлов. Если запланировано облучение окологрудных лимфоузлов отдельным полем, его частично проводят с помощью электронного пучка. При использовании тангенциальных полей, захватывающих молочную железу и окологрудные лимфоузлы, следу-

ет планировать лечение так, чтобы поля как можно меньше захватывали миокард и ткань легкого.

36. План наблюдения

Рекомендации по наблюдению касаются только больных, не предъявляющих жалоб. При сохранении прежних или появлении новых жалоб проводят соответствующие исследования.

Рентгенография грудной клетки, биохимическое исследование крови, сцинтиграфия костей, исследование опухолевых маркеров не показаны. Исключения составляют только больные, участвующие в клинических испытаниях.

Ежегодно проводят маммографию. Осмотр и пальпацию молочных желез выполняют каждые 3—4 мес в течение первых 2 лет и каждые 6 мес в течение последующих 3 лет. Затем наблюдение проводят в соответствии с общими рекомендациями.

Больным, получающим тамоксифен, ежегодно проводят консультацию офтальмолога в связи с высоким риском катаракты, а также гинекологическое исследование и цитологическое исследование мазков из заднего свода влагалища в связи с высоким риском рака тела матки. В связи с высоким риском остеопороза до и в процессе лечения анастрозолом проводят денситометрию костей.

Ингибиторы ароматазы как средство адъювантной терапии рака молочной железы

Предварительное заключение Рабочей группы Американского общества по клинической онкологии

2004

Введение

Адъювантная гормональная терапия существенно увеличивает общую выживаемость и длительность безрецидивного периода после оперативного лечения рака молочной железы. Долгие годы основным препаратом, который применялся для этой цели при рецептор-положительных опухолях у женщин в постменопаузе, был тамоксифен. Положение изменилось в декабре 2001 г., когда на симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио были доложены предварительные результаты испытания АТАС (Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination, Анастрозол, тамоксифен и их сочетание). Появление анастрозола — нового средства из класса ингибиторов ароматазы — побудило Американское общество по клинической онкологии создать специальную Рабочую группу, задача которой — снабжать врачей и больных информацией и рекомендациями по использованию ингибиторов ароматазы.

Ингибиторы ароматазы третьего поколения

Препараты этой группы делятся на нестероидные и стероидные. К нестероидным относятся *анастрозол* и *летрозол*. Оба препарата существенно снижают уровень эстрогенов, они широко изучались при диссеминированном раке молочной железы и одобрены FDA как препараты первой и второй линии для лечения рецептор-положительного диссеминированного рака молочной железы. У таких больных они мало в чем уступают тамоксифену, а во многих отношениях превосходят его. Летрозол сильнее снижает уровень эстрогенов, чем анастрозол, однако неизвестно, как это сказывается на его эффективности. В рандомизированном неслепом сравнительном испытании оба

препарата в равной степени замедляли прогрессирование опухоли. Общая эффективность летрозола была выше, однако в подгруппе с рецептор-положительными опухолями разницы не было. Общая выживаемость при использовании обоих препаратов не различалась.

Представитель стероидных ингибиторов ароматазы — *экземестан*. В США он одобрен для применения при прогрессировании диссеминированного рака молочной железы и как препарат второй линии после терапии антиэстрогенами. Доклинические испытания показали, что по спектру токсичности он отличается от нестероидных ингибиторов ароматазы, однако клиническое значение этих данных не изучалось. Рандомизированные клинические испытания III фазы показали, что при диссеминированном раке молочной железы экземестан лучше замедляет прогрессирование заболевания, чем тамоксифен. В небольшом рандомизированном испытании с участием больных с диссеминированным раком молочной железы с метастазами во внутренние органы разницы между экземестаном и анастрозолом не обнаружили.

Ингибиторы ароматазы третьего поколения как средства адъювантной терапии: данные клинических испытаний

На сегодня проведено 4 испытания ингибиторов ароматазы третьего поколения как средств адъювантной терапии (рис. 1).

1. АТАС (Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination, Анастрозол, тамоксифен и их сочетание). Двойное слепое рандомизированное испытание. Сравнивали адъювантную терапию анастрозолом, тамоксифеном и их сочетанием.
2. ИТА (Italian trial of Anastrozole, Итальянское испытание анастрозола). Несплепое рандомизированное

испытание с небольшим числом участниц. Окончательные результаты не опубликованы. После двух-трех лет адъювантной терапии тамоксифеном больных переводили на анастрозол либо продолжали терапию тамоксифеном до общей длительности адъювантной терапии 5 лет.

3. IES (Intergroup Exemestane Study, кооперированное испытание экземестана). Схема такая же, как в испытании ITA, но вместо анастрозола назначали экземестан.
4. MA-17. Двойное слепое рандомизированное испытание. После 5 лет адъювантной терапии тамоксифеном назначали летрозол или плацебо.

В испытании АТАС более 9000 женщин в постменопаузе после операции были разделены на три группы, которым назначили: 1) анастрозол + плацебо, 2) тамоксифен + плацебо, 3) анастрозол + тамоксифен. При медиане длительности наблюдения 47 мес разницы в длительности безрецидивного течения между 2-й и 3-й группами не было. В 1-й группе, получа-

шей анастрозол, длительность безрецидивного периода была больше, чем во 2-й группе, получавшей тамоксифен (различия статистически значимы).

В испытании IES участвовали 4742 женщины, в течение двух-трех лет получавших адъювантную терапию тамоксифеном. Они были разделены на две группы: одна продолжала получать тамоксифен, а вторая была переведена на экземестан. При медиане длительности наблюдения 30,6 мес в группе экземестана было меньше смертей, рецидивов и случаев поражения второй молочной железы, чем в группе тамоксифена (различия статистически значимы).

В исследовании MA-17 участвовало 5187 женщин в постменопаузе, которые к началу испытания получали адъювантную терапию тамоксифеном в течение 5 лет и находились в состоянии ремиссии. Они были разделены на две группы: 1-й был назначен летрозол, 2-й — плацебо (то и другое сроком на 5 лет). При медиане длительности наблюдения 2,4 года испытание было прекращено из-за явного преимущества летрозола. Летрозол отдалял развитие метастазов, кроме того, он повышал выживаемость в подгруппе с метастазами в лимфоузлы.

Таким образом, способность ингибиторов ароматазы продлевать жизнь доказана в единственном испытании — MA-17, да и то лишь в подгруппе с метастазами в лимфоузлы. Данных о влиянии адъювантной терапии ингибиторами ароматазы на качество жизни также не хватает. Тем не менее логично предположить, что раз ингибиторы ароматазы продлевают длительность безрецидивного течения, то они должны продлевать и общую продолжительность жизни, что, возможно, и будет показано при продолжении испытаний. Пока таких данных нет, однако уже сегодня многие врачи и больные, выбирая средство для адъювантной терапии, отказываются от тамоксифена в пользу ингибиторов ароматазы.

Каковы данные в пользу назначения ингибиторов ароматазы в качестве начальной адъювантной терапии у женщин в постменопаузе с рецептор-положительными опухолями?

Первые результаты испытания АТАС, свидетельствующие о том, что анастрозол обеспечивает большую длительность безрецидивного течения, чем тамоксифен, появились в декабре 2001 г. В следующем году преимущество анастрозола над тамоксифеном подтвердилось. Данные за последующие годы будут подытожены в ближайшее время.

В испытаниях MA-17 и IES ингибиторы ароматазы использовались не с начала, а после длительного периода адъювантной терапии тамоксифеном. Тем не менее по их результатам можно судить, что ингибиторы ароматазы как класс хорошо переносятся и достаточно эффективны.

Обобщая эти данные, можно утверждать, что ингибиторы ароматазы могут служить заменой тамоксифену как средство начальной адъювантной терапии у

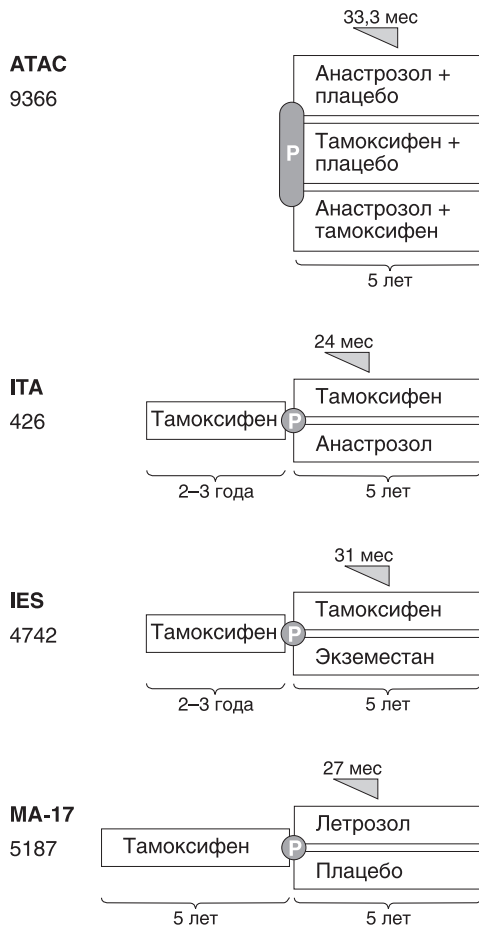


Рисунок 1. Клинические испытания ингибиторов ароматазы как средства адъювантной терапии.

Р — рандомизация. Цифры под названием испытания — число участниц. Серые треугольники с цифрами над ними — медиана длительности наблюдения.

женщин в постменопаузе с рецептор-положительными опухолями. При противопоказаниях к тамоксифену ингибиторы ароматазы должны назначаться в таких случаях в первую очередь. В отсутствие противопоказаний к тамоксифену остается неясным, следует ли назначать ингибиторы ароматазы с самого начала, или нужно назначить тамоксифен и переходить на ингибиторы ароматазы через некоторое время. Ответ на этот вопрос должны дать дальнейшие испытания.

Побочное действие ингибиторов ароматазы

Снижая уровень эстрогенов, ингибиторы ароматазы способствуют остеопорозу и патологическим переломам. По данным клинических испытаний, среди получавших ингибиторы ароматазы патологических переломов было больше, чем среди получавших тамоксифен или плацебо (табл. 1).

Таблица 1. Частота патологических переломов в испытаниях MA-17, IES и АТАС

Испытание	Ингибитор ароматазы, частота патологических переломов	Препарат сравнения, частота патологических переломов	<i>P</i>
MA-17	летрозол, 3,6%	плацебо, 2,9%	0,24
IES	экземестан, 3,1%	тамоксифен, 2,3%	0,08
АТАС	анастрозол, 7,1%	тамоксифен, 4,4%	< 0,001

Для летрозолола и экземестана разница относительно невелика, однако длительность терапии в соответствующих испытаниях тоже невелика, поэтому сделать вывод о том, что эти препараты мало способствуют остеопорозу, невозможно. В исследовании АТАС в группах, получавших анастрозол, ежегодный риск патологических переломов был повышен на 60%. Ни в одном из испытаний не были запланированы ни оценка исходного риска патологических переломов, ни наблюдение за плотностью кости. Сейчас во всех трех испытаниях такое наблюдение налажено, и вскоре мы получим дополнительные данные по этому вопросу.

Остеопороз, вызванный ингибиторами ароматазы, можно предотвращать и лечить. Согласно данным клинических испытаний, дифосфонаты внутрь (клодронат натрия, ризедронат) и в/в предотвращают снижение плотности кости на фоне гормональной терапии у больных раком молочной железы.

В испытании АТАС костно-мышечные симптомы наблюдались у 28% получавших анастрозол и у 22% получавших тамоксифен ($P < 0,0001$). В исследовании IES артралгии были отмечены у 5,4% получавших экземестан и у 3,6% получавших тамоксифен

($P = 0,01$). В исследовании MA-17 у получавших летрозол, по сравнению с получавшими плацебо, чаще встречались артралгии (21% против 17%, $P < 0,01$) и миалгии (12% против 9%, $P = 0,02$).

Риск рака тела матки, а также артериальных и венозных тромбозов при применении анастрозолола и экземестана существенно ниже, чем при применении тамоксифена. Таким образом, три наиболее опасных осложнения терапии тамоксифеном — рак тела матки, тромбоэмболия легочной артерии и инсульт — значительно меньше грозят тем, кто использует ингибиторы ароматазы.

Тамоксифен снижает уровень холестерина, однако его влияние на риск ИБС не установлено. Влияние ингибиторов ароматазы на риск ИБС тоже неизвестно. При лечении анастрозолом и летрозолом было отмечено больше проявлений ИБС, чем при лечении тамоксифеном, однако различия не были статистически значимыми. Влияние ингибиторов ароматазы на липидный обмен и развитие атеросклероза должно стать предметом тщательного изучения.

По влиянию на качество жизни существенных различий между анастрозолом и тамоксифеном, как и между летрозолом и плацебо, не отмечено. В испытании IES на фоне приема тамоксифена реже отмечали сухость влагалища и чаще — выделения из влагалища, чем при приеме экземестана.

Отрицательного влияния ингибиторов ароматазы на умственные способности и риск деменции не выявлено. Такие опасения высказывались в связи с тем, что эстрогены, как предполагалось, действуют на умственные способности положительно. Между тем данные клинических испытаний показали, что экзогенные эстрогены (например, при заместительной гормональной терапии) не снижают, а повышают риск деменции.

Анастрозол, экземестан и летрозол хорошо переносятся; участницы испытаний реже прекращали их прием, чем прием плацебо и тамоксифена.

Заключение

На сегодня остается мало сомнений в том, что ингибиторы ароматазы должны занять важное место в адьювантной терапии женщин в постменопаузе с рецептор-положительным раком молочной железы. Хотя увеличение продолжительности жизни было выявлено только в одном испытании (MA-17) и только у женщин с поражением лимфоузлов, однако во всех крупных испытаниях ингибиторы ароматазы увеличивали длительность безрецидивного течения. Рабочая группа считает, что адьювантная терапия у этой категории больных должна включать ингибиторы ароматазы — либо с самого начала, либо после периода лечения тамоксифеном. Несомненно, окончательное решение — взвесив все «за» и «против» — должны принять женщина и ее лечащий врач.