

ГБУЗ г.Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента Здравоохранения г.Москвы»



ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва

### Инфекции нижних дыхательных путей

#### Родионов Борис Александрович, к.м.н.

Зав. отделом клинической фармакологии ГБУЗ "ГКБ №52 ДЗМ", главный внештатный специалист клинический фармаколог ДЗ г. Москвы в СЗАО, доцент кафедры общей терапии ФДПО ГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова



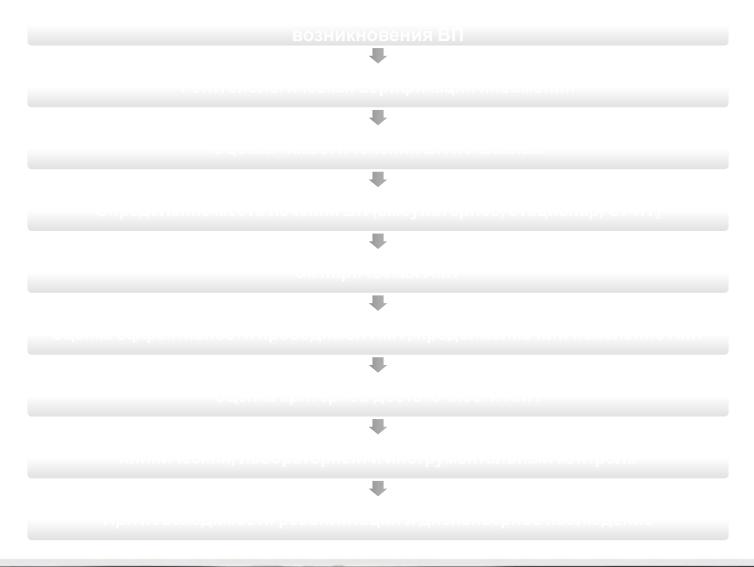
## Пневмония. Общие вопросы

### Пневмония. Определение

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

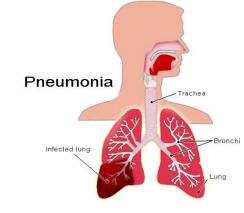


#### Алгоритм диагностики и ведения больного с ВП





### Диагностика пневмонии



### "золотой стандарт"

- острое начало
- лихорадка
- сухой (впоследствии малопродуктивный) кашель
- выявляемая инфильтрация легочной ткани при рентгенографии
- плевральные боли
- одышка



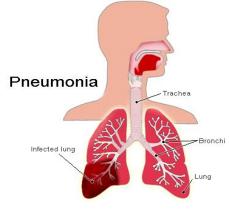
### Диагностика пневмонии

#### пожилые, иммунокомпрометированные

- Лихорадка невыраженная или отсутствует
- Немотивированная слабость, потливость
- Нарушения сознания
- Боли в животе

## «атипичные» возбудители (Micoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae)

- более часто нетяжелое течение (особенно у молодых)
- возможность рецидивирующего течения
- упорный сухой кашель, дисфония
- миалгии, головные боли

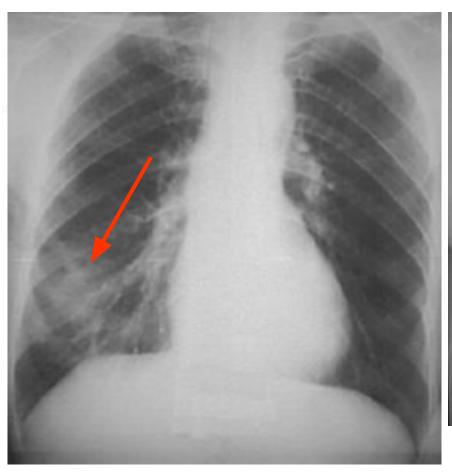


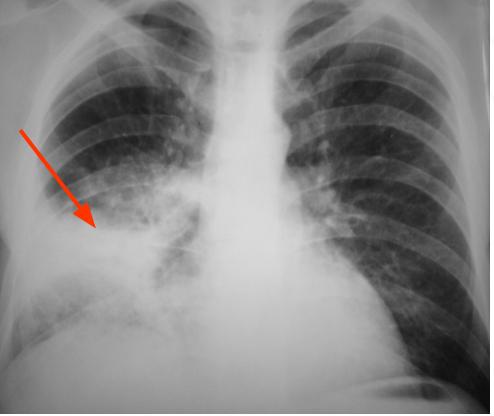
### Обязательные лабораторноинструментальные Риссийская

- Общий анализ крови с лейкоформулой в динамике лечения
  - в поликлинике в 1-е и на 7-10 сутки, далее по показаниям
  - в стационаре в первые 2 часа госпитализации, на 2-3 сутки и после завершения АБТ
- Анализ мокроты на бактериоскопию и культуральное исследование (до начала АБТ) – в стационаре
- Рентгенография грудной клетки (в 2-х проекциях) в 1-е сутки и в динамике



## Рентгенография грудной клетки в прямой проекции



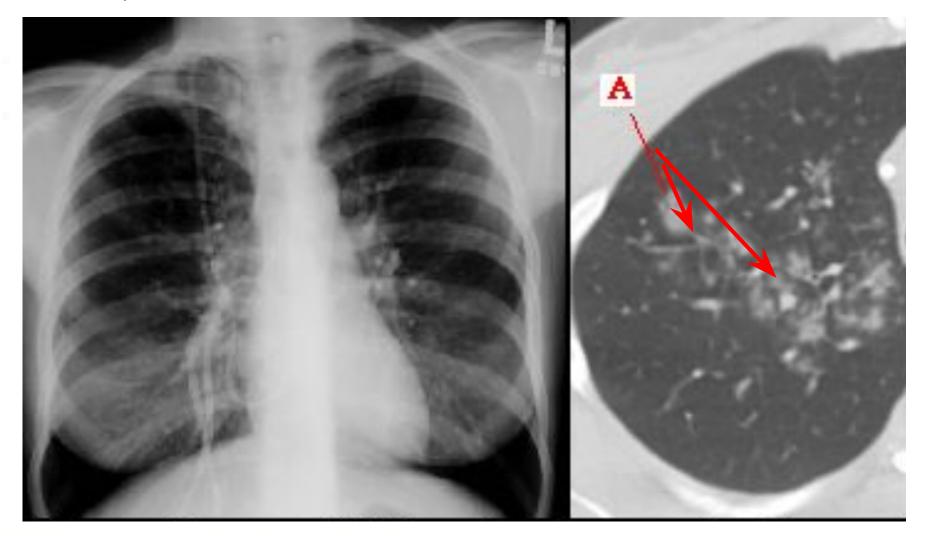


### Показания к КТ ОГК

- при явной клинической симптоматике пневмонии на рентгенограмме отсутствуют изменения в легких;
- диагностика осложнений пневмонии
- при рентгенологическом исследовании выявляются нетипичные для пневмонии изменения (обтурационный ателектаз, инфаркт легкого на почве тромбоэмболии легочной артерии, абсцесс легкого и др.);
- рецидивирующая пневмония, при которой инфильтративные изменения возникают в той же доле (сегменте), что и в предыдущем эпизоде заболевания, или затяжная пневмония, при которой длительность существования инфильтративных изменений в легочной ткани превышает 4 нед.



35-летняя женщина с микоплазменной пневмонией и нормальной рентгенограммой (слева). На КТ – множественные очаговые уплотнения в верхней доле правого легкого (справа)



## Внебольничная пневмония

## СRB-65: выбор места лечения ВП (модифицировано по Lim W.S. e.a. Thorax 2003)

С R B-65 – шкала BTS



#### Оценка тяжести по шкале SMRT-CO

	Значение показателя	Баллы	
S	Систолическое АД< 90 мм рт. ст.	2	
М	Лультилобарная инфильтрация на рентгенограмме ОГК 1		
R	<b>-</b> ДД ≥ 25/мин в возрасте ≤ 50 лет и ≥ 30/мин в возрасте > 50 лет 1		
Т	ЧСС <u>&gt;</u> 125/мин 1		
С	арушение сознания 1		
	Оксигенация:		
0	SpO <sub>2</sub> < 94% в возрасте <u>&lt;</u> 50 лет		
		2	
	SpO <sub>2</sub> < 90% в возрасте > 50 лет		
Балл	пы Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах		
0	Очень низкий риск		
1	Низкий риск (1 из 20)		
2	Средний риск (1 из 10)		
3	Высокий риск (1 из 6)		
<u>&gt;</u> 4	Высокий риск (1 из 3)		

### Показания для госпитализации

#### • Абсолютные показания

- наличие признаков среднетяжелого и тяжелого течения заболевания,
- неэффективность стартовой АБТ при условии ее соответствия принципам рациональной антимикробной терапии,
- невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в амбулаторно-поликлинических условиях.

#### • Относительные показания

- возраст старше 60 лет,
- тяжелые сопутствующие заболевания (ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная и печеночная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания),
- беременность,
- желание пациента и/или членов его семьи.



### Антимикробная терапия ВП

- **Эмперическая**: с учетом вероятных возбудителей инфекции, с учетом факторов риска MDR, с учетом индивидуальных особенностей пациента
  - Вероятные возбудители: S.pneumonia, H.influenza
- **Этиотропная**: с учетом вида выделенного патогена и его профиля чувствительности к антимикробным препарат



### Группы риска пациентов с ВП

	II	
Не было обращений за медицинской помощью в течение последнего года	Обращение за медицинской помощь в течение последнего года без инвазивных вмешательств (стационар, дневной стационар, диализ)	Длительная госпитализация и\или инфекция, последующая за инвазивными процедурами
Не было приема АПМ в течение последних 90 дней	Прием АМП в течение последних 90 дней	Прием АМП в течение последних 90 дней
Пациенты без сопутствующей патологии	Возраст старше 65 лет с сопутствующей патологией, в том числе почечная нелостаточность	Пациент с сопутствующей патологией, такой как ХОБЛ, СПИД, нейтропения или лоугие
Факультет дополнительного профессионального образовани	<b>M</b>	во риммунод вфициты

# Концепция «параллельного ущерба» при применении цефалоспоринов и фторхинолонов

#### Цефалоспорины III генерации

- VRE
- БЛРС продуцирующие Klebsiella spp
- Устойчивые к Acinetobacter spp
- Clostridium difficile инфекции (CDI)

#### Фторхинолоны

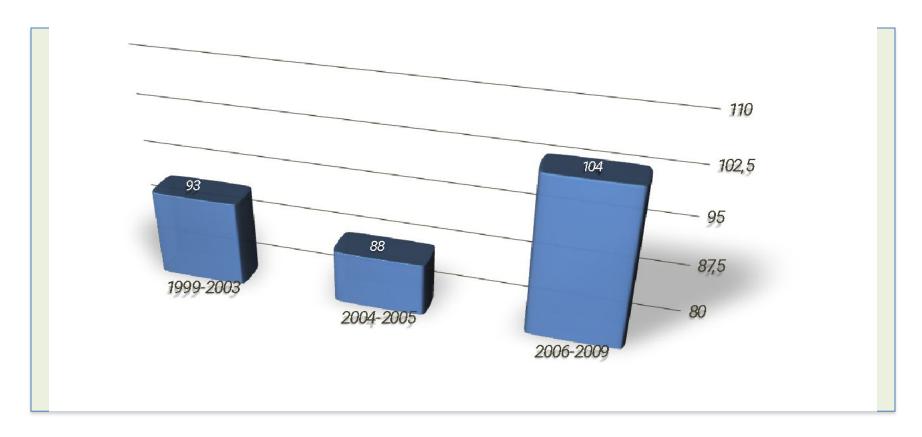
- MRSA
- Устойчивые к фторхинолонам грамотрицательные бактерии, включая *Pseudomonas aeruginosa*



"Collateral Damage" from Cephalosporin or Quinolone Antibiotic Therapy. David L. Paterson. Clin Infect Dis. (2004) 38 (Supplement 4): S341-S345 doi:10.1086/382690



## ПеГАС: Количество полирезистентных штаммов



Р.С. Козлов, О.В. Сивая, О.И. Кречикова, Н.В. Иванчик, Группа исследователей проекта «ПеГАС» Клин Микробиол Антимикроб Химиотер. 2010; 12(4):329-341



Внебольничная пневмония, тяжелое течение, госпитализированные пациенты (CRB-65 ≥3 или SMRT-CO<4); внутривенное введение антимикробных препаратов

#### Препараты выбора:

- Амоксициллин/клавуланат + макролиды
- Цефалоспорины III + макролиды

#### Альтернативные препараты:

• «Респираторные» фторхинолоны (при наличии факторов риска ПРП: предшествующая АМТ, контакт с детскими и лечебными учреждениями; подозрение на легионеллез) – Левофлоксацин, Моксифлоксацин



Внебольничная пневмония, тяжелое течение, госпитализированные в ОРИТ (CRB-65 ≥3 или SMRT-CO ≥4); внутривенное введение антимикробных препаратов

#### Препараты выбора:

Ингибитор-защищенные пенициллины (АМО/КК, АМП/СБ) + левофлоксацин, моксифлоксацин

#### Альтернативные препараты:

- Цефтаролин + макролид
- Эртапенем + макролид



Внебольничная пневмония, тяжелое течение, госпитализированные нациенты (CRB-65≥3 или SMRT-CO<4); внутривенное введение антимикробных препаратов

#### Препараты выбора:

«Респираторные» фторхинолоны» Левофлоксацин, Моксифлоксацин + Бета-лактам (Ингибиторзащищенные пенициллины, цефалоспорины III)

**Альтернативные препараты**:

Цефтаролин + макролид



Внебольничная пневмония, тяжелое течение, госпитализированные в ОРИР (CRB-6523 или SMRT-CO ≥4); внутривенное введение антимикробных препаратов

Препараты выбора:

Эртапенем +макролид

#### Альтернативные препараты:

Карбапенемы с антисинегнойной активностью (септический шок)



Внебольничная пневмония, тяжелое течение, госпитализированные, внутривенное введение антимикробных препаратов

#### Препараты выбора:

Пиперациллин/тазобактам +амикацин

Цефоперазон/сульбактам + амикацин

#### **Альтернативные препараты**:

Карбапенемы с антисинегнойной активностью ± ванкомицин, линезолид, телаванцин (при наличии факторов риска MRSA)



### Критерии эффективности стартовой АМТ (48-72 часа)\*

- Температура тела ≤ 37,5°C.
- Уменьшение интоксикации.
- Уменьшение проявлений дыхательной недостаточности.

\*Должно быть соответствие хотя бы одному критерию



# Критерии отмены (эффективности/достаточности) АБТ при ВП

- Температура < 37,5°C на протяжении 48-72 ч;
- Частота сердечных сокращений ≤ 100/мин;
- Частота дыхания ≤ 24 в мин;
- Систолическое АД ≥ 90 мм рт. ст;
- Сатурация О<sub>2</sub> ≥90% или РаО<sub>2</sub> ≥ 60 мм рт. ст при дыхании комнатным воздухом.
- Отсутствие гнойной мокроты;
- Положительная динамика других симптомов и отсутствие признаков клинической нестабильности;
- Количество лейкоцитов в крови < 10х10<sup>9</sup> /л, с/я нейтрофилов < 80%, юных форм < 6%.
- Отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме



## Основные ошибки антимикробной терапии ВП

Назначение	Комментарии
Гентамицин	Аминогликозиды не активны в отношении Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae и Chlamydophila pneumoniae. Гентамицин создает низкую концентрацию в бронхолегочной ткани.
Ампициллин внутрь	Низкая биодоступность препарата (40%) по сравнению с амоксициллином (75-93%)
Комбинированный препарат ампициллин/окса циллин	Нерациональная комбинированная форма антибиотика: доза ампициллина существенно ниже терапевтической. Парентеральное введение эффективной дозы оксациллина (≥ 8 г/сут) возможно только при одновременном введении 16 г ампицилина, что значительно превышает его максимальную суточную дозу (12 г). Оксациллин уступает аминопенициллинам в активности против S. pneumoniae, практически не действует на H. influenzae
Цефалоспорины I поколения (цефазолин, цефалексин)	Неактивны в отношении H. influenzae, уступают пенициллинам по антипневмококковой активности
Фторхинолоны II поколения	Низкая активность против Streptococcus pneumoniae определяет высокий риск клинического неуспеха при эмпирическом лечении внебольничной пневмонии



### Дифференциальная диагностика ВП

- туберкулез легких;
- инфильтративный рост новообразования;
- кардиогенный отек легочной ткани как следствие ХСН;
- тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии;
- ателектазы;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- легочные геморрагии, коагулопатии, митральный стеноз и т.д.;
- ушиб легкого;
- лучевые пневмониты;
- лекарственные пневмониты (например, химически индуцированная легочная эозинофилия, простая легочная эозинофилия, "амиодароновое" легкое, лекарственный фиброзирующий альвеолит и т.д.);
- васкулиты (синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера, узелковый попиартериит и т.л.)

## Респираторные вирусные инфекции

### Грипп

- Не осложненное течение: инкубационный период 1-2 дня, острое начало, характерны лихорадка, озноб, головная боль, миалгия, сухой кашель, боль в горле, насморк. Приблизительно на 3 день болезни доминируют респираторные проявления на фоне снижения температуры тела и регресса остальных симптомов.
- Тяжелое течение: развитие вирусной пневмонии начинается с появления и прогрессирования таких симптомов, как кашель, одышка, цианоз вскоре после начала заболевания. В дальнейшем возможно вторичное присоединение бактериальных возбудителей (S.pneumonia, H.influenza, S.aureus)



## RSV и метапневмовирусная инфекция

Инкубационный период 2-8 дней.

Дети раннего возраста: чаще развивается бронхиолит и пневмония, реже отмечается круп и трахеобронхит.

Взрослые: чаще отмечаются симптомы: кашель, насморк, лихорадка. Возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции. В 2-6% у госпитализированных больных с внебольничной пневмонией выделялся RSV.

Тяжелое течение: часто у детей в возрасте до 3 лет с врожденной патологией легких и ССС (например муковисцидоз), а также пациенты с

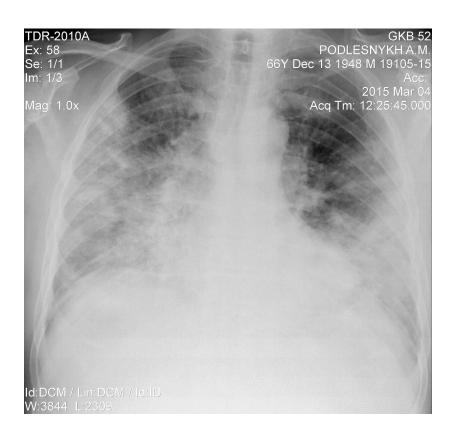


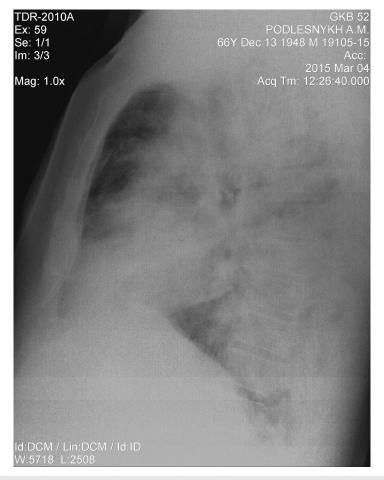
# Пациенты группы высокого риска развития тяжелых респираторных осложнений гриппа и ОРВИ:

- больные пожилого и старческого возраста;
- беременные и роженицы;
- дети, особенно раннего возраста;
- пациенты, страдающими хроническими заболеваниями легких;
- больные с заболеваниями сердечнососудистой системы;
- пациентами с хронической болезнью почек;
- пациентами с иммуносупрессивным состоянием любого происхождения;
- реципиенты органных трансплантатов;
- больные, ранее перенесшие осложнения ОРВИ.



## Рентгенограмма органов грудной при тяжелом течении гриппа A/H1N1





## Динамика поражения легких при гриппе, тяжелого течения

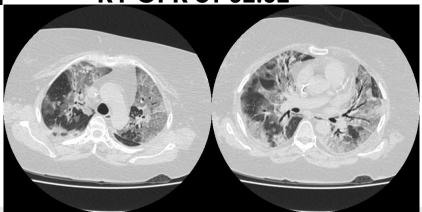
Рентгенограмма от 30.01



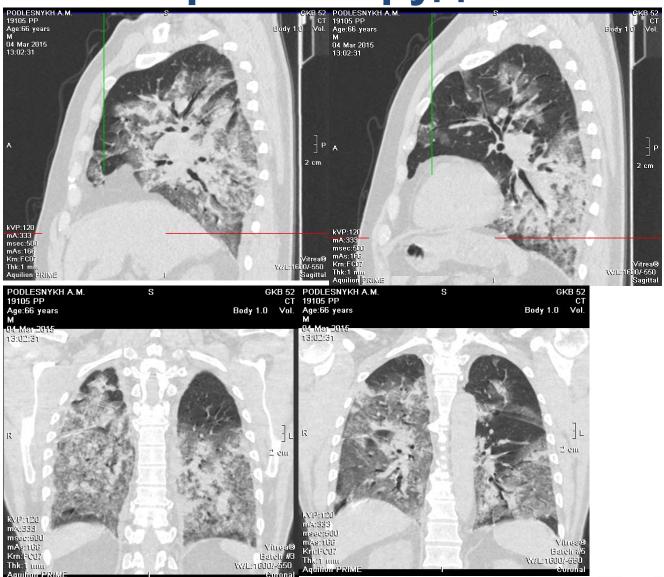
Рентгенограмма от 02.02



**КТ ОГК от 02.02** 



### МСКТ органов грудной клетки



## Противовирусная терапия при гриппе, тяжелого течения

Осельтамивир 75мг 2 раза в сутки 5 дней

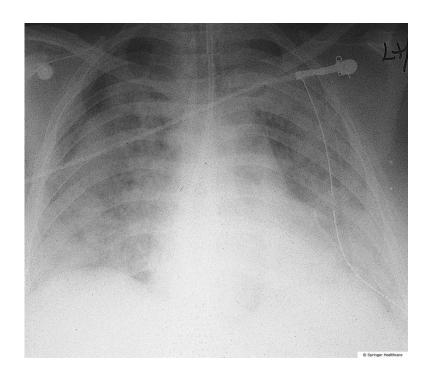
Занамивир 5мг 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней

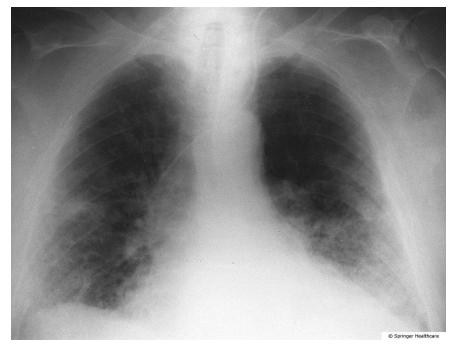


## RSV-ассоциированная пневмония

RSV пневмония у 44-летней женщины после трансплантации почки

RSV пневмония у пожилого мужчины





Atlas of Infectious Diseases, Volume 06, Chapter 08 Atlas of Infectious Diseases, Volume 06, Chapter 12



#### Лечение RSV

- Ингаляции рибовирина (нет доказанной эффективности, имеются отдельные публикации о применении у детей с пневмонией и бронхиолитом)
- Профилактика Паливизумабом у детей с высокий вероятностью смерти от RSV

## Инфекционное обострение **ХОБЛ**

#### Обострение ХОБЛ

• Обострение ХОБЛ – это острое состояние, характеризу ющееся таким ухудшением респираторных симптомов у пациента, которое выходит за рамки ежедневных обычных колебаний и приводит к изменению применяемой терапии.

•

- Признаки, характеризующие обострение ХОБЛ, являются (критерии *N.R. Anthonisen и соавт*) к которым относятся:
- 1. появление или усиление одышки;
- 2. увеличение объема отделяемой мокроты;
- 3. изменение характера мокроты (со слизистой на слизисто-гнойную или гнойную).

#### Рекомендации по терапии:

- Оксигенотерапия: коррекция гипоксии с целевой SatO<sub>2</sub> не менее 88-92%
- Системные ГКС сокращают время наступления ремиссии, улучшают функцию легких (ОФВ<sub>1</sub>) и корректируют гипоксемию, а также могут уменьшить риск раннего рецидива и неудачи лечения, снизить длительность пребывания в больнице. Рекомендуется преднизолон в дозе 40 мг/сут на 5 дней.
- Бронходилататоры: наиболее эффективными для лечения обострений ХОБЛ являются ингаляционные β<sub>2</sub>-агонисты короткого действия в комбинации с короткодействующими антихолинергическими препаратами или без них.
- Показания для антибактериальной терапии:
  - 1. обострение ХОБЛ і типа;
  - 2. обострение ХОБЛ II типа при наличии гнойной мокроты;
  - 3. любое обострение ХОБЛ, требующее проведения неинвазивной или инвазивной ИВЛ.



# Классификация степени тяжести ограничения скорости форсированного выдоха при ХОБЛ (после применения бронходилататоров)

GOLD 1	Легкая	ОФВ <sub>1</sub> ≥80% от должного
GOLD 2	Умеренная	50%≤ОФВ <sub>1</sub> <80% от должного
GOLD 3	Тяжелая	30%≤ОФВ <sub>1</sub> <50% от должного
GOLD 4	Крайне тяжелая	ОФВ <sub>1</sub> <30% от должного

#### Антимикробная терапия

Группа	Факторы риска (ФР)	GOLD	Возбудите	Антимикробная терапия
			ли	
Α	Нет ФР (отсутствие	1	H.influenza	Цефтриаксон 2,0г 1 раз в сутки <b>+</b>
	тяжелой		S.pneumonia	кларитромицин 0,5 2 раза в сутки
	сопутствующей		M.catarrhalis	(или азитромицин 0,5 1 раз в сутки
	патологии)		Chlamidia	5 дней)
	Частота обострений		pneumonia и	
	ХОБЛ≤3 в год		вирусы	
В	ФР: ХСН или почечная/	2	Группа А	АМО/КК 1,2г 3 раза в сутки или
	печеночная		+ ПРП,	АМП/СБ 3,0г 3 раза в сутки +
	недостаточность.		Enterobacte-	Левофлоксацин 0,5г 2 раза в сутки
	Частота обострений		riaceae	
	ХОБЛ ≥3 в год			
С	Множественные ФР:	3-4	Группа В	ПИП/ТАЗ 4,5г 4 раза в сутки
	тяжелая		+	внутривенно + Амикацин 15-20мг/кг
	сопутствующая		Ps.aeruginos	1 раз в сутки внутривенно или
	патология,		а	Ципрофлоксацин 0,6г 2 раза в
	бронхоэктазы, ТЭЛА,			сутки внутривенно капельно
	иммуносупрессия.			
	Частота обострений			
Фі	жультеХ <u>ОБЛЕ</u> ЗгЕлБОД-о		INT.	ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

#### Нозокомиальная пневмония

## Нозокомиальные инфекции респираторного тракта

Нозокомиальная (госпитальная) пневмония

- пневмония, развивающаяся через 48 и более часов после госпитализации.
- Вентилятор-ассоциированный трахеобронхит (ВАТ) трахеобронхит, развившийся не ранее чем через 48 часов от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.
- Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 часов от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при



#### Факторы риска развития НП

- Связанные с основным заболеванием и преморбидным фоном:
  - а) немодифицируемые угнетение сознания (сопор-кома), ПОН, состояние после сердечно-легочной реанимации, ОРДС, ХОБЛ, пониженное питание, пожилой возраст, иммуносупрессия различного генеза (СПИД), мужской пол, алкоголизм и наркомания;
  - модифицируемые постельный режим, необходимость зондового питания, дисфагия, аспирация, выраженный болевой синдром;
- Связанные с инвазивным характером лечебного процесса: эндотрахеальная (назотрахеальная) интубация и трахеостомия, ИВЛ более 48 трахеобронхиального дерева, необходимость хирургического вмешательства и инвазивного мониторинга, длительное применение инвазивных методов мониторинга и лечения;
- Связанные с недостатками организации лечебного процесса: перегруженность отделений, нехватка персонала и площадей, дефицит расходного материала, наличие «живых резервуаров» инфекции, отсутствие специальной подготовки ПЕРСОНАЛА ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСТЫХ: РОССИЙСИЙЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПОД РЕД. ЖАД: ТАН Б.Р. ГЕЛЬФАНДА; Н омониториннант Д-ю Сничая в ныхоцеинфекций ркостанализом перезистентности «Иштаммов «Медицинское информационное агентство», 2016. — 176 с. к антибиотикам, дезинфектантам.





### Частота выделения различных возбудителей НП в РФ (2013 – 2014 гг.)

Enterobacteriaceae	58,4%
Acinetobacter baumannii	15,9%
Pseudomonas aeruginosa	12,1%
Staphylococcus aureus	7,4%
Stenotrophomonas maltophilia	4,9%

Национальная программа мониторинга антибиотикорезистентности антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России

НИИ

#### Критерии CPIS

Показатель	Количество баллов		
Температура			
≥ 36,5°C или ≤ 38,4°C	0		
≥ 38,5°C или ≤ 38,9°C	1		
≥ 39,0°C или ≤ 36,0°C	2		
Число лейкоцитов крови			
≥ 4*10 <sup>9</sup> /л или ≤ 11*10 <sup>9</sup> /л	0		
< 4*10 <sup>9</sup> /л или > 11*10 <sup>9</sup> /л	1 + 1 (при наличии юных форм ≥ 50%)		
Трахеальный секрет			
Отсутствие трахеального секрета	0		
Наличие негнойного трахеального секрета	1		
Наличие гнойного трахеального секрета	2		



#### Критерии CPIS

Показатель	Количеств о баллов		
Оксигенация (PaO2/FiO2, мм рт. ст.)			
> 240 или наличие острого респираторного дистресс- синдрома (диагноз острого респираторного дистресс-синдрома ставится при соотношении PaO2/FiO2 ≤ 200 или при давлении заклинивания в лёгочной артерии ≤18 мм рт. ст. и наличии двусторонних очагов инфильтрации)	0		
≤ 240 и отсутствие острого респираторного дистресс-синдрома	2		
Рентгенография органов грудной клетки			
Отсутствие инфильтратов	0		
Диффузный инфильтрат	1		
Очаговый инфильтрат	2		
Прогрессирование процесса в лёгких			
Отсутствие рентгенографического прогрессирования	0		
Рентгенографическое прогрессирование (после исключения острого респираторного дистресс-синдрома и застойной сердечной недостаточности)	2		

#### Критерии CPIS

Показатель	Количество баллов		
Культуральное исследование трахеального аспирата			
Малое количество патогенных (преобладающих) бактерий или отсутствие роста	0		
Умеренное или значительное количество патогенных (преобладающих) бактерий	1 + 1 (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму)		
Сумма баллов			
Оценка 7 и более баллов подтверждает диагноз пневмонии			

### Тактика ведения пациента с подозрением на НП (включая ВАП)

Подозрение на НП (включая ВАП)

- 1. Взятие образцов материала для микробиологического исследования
- 2. Немедленное начало эмпирической АБТ (с учетом наиболее вероятных возбудителей и локальных данных о структуре возбудителей и резистентности)

#### Через 48-72 ч

Оценка клинического ответа на терапию (показатели ССВР, оксигенации, рентгенологические данные и др.)

Оценка результатов микробиологических исследований

HET

Клиническое улучшение

ДА

Поиск осложнений (абсцесс, эмпиема, необычные возбудители) Неинфекционная природа состояния Решение вопроса об изменении диагноза/терапии

Этиотропная терапия
Лечение неосложненных случаев
НП или ВАП в течение 7–8 дней
Повторная оценка



#### Группы риска пациентов НП

	I	II	III
Обращение за медицинской помощью	Нет	Да	Часто
Применение АМП за последние 90 дней	Нет	Да	Неоднократно
Сопутствующая патология	Нет	Да	Имунокомпромитир ованный пациент
Длительность госпитализации	Менее 5 суток	Более 5 суток	Более 14 суток
Преполагаемый спектр резистентности	Нет	БЛРС	БЛРС, MRSA, Ps.aeruginosa, Acinetobacter baumanii



#### Факторы риска MRSA

- предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация;
- Предшествующее (в течение 3 месяцев) применение антибиотиков широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения);
- наличие внутрисосудистого катетера;
- назальное носительство MRSA;
- в/в наркоманы;
- наличие трофических язв или пролежней;
- высокий уровень MRSA в отделении (данные микробиологичекого мониторинга)



#### Факторы риска Ps.aeruginosa

- длительное нахождение в ОРИТ;
- ИВЛ дольше 4 суток;
- стернотомия;
- наличие бронхоэктазов, муковисцидоза.

#### Факторы риска карбапенемазопродуцирующих грамотрицательных бактерий

- предшествующее применение карбапенемов;
- высокая распространенность карбапенемазопродуцирующих бактерий в отделении



	Использование индекса <i>Charlson</i> для оценки коморбидности
1	<ul> <li>Инфаркт миокарда в анамнезе (не только наличие изменеий на ЭКГ)</li> <li>ХСН</li> <li>Стенозирующий атеросклероз периферических артерий (включая аневризму аорты ≥ 6см)</li> <li>ЦВБ</li> <li>Деменция</li> <li>Аутоиммунные болезни соединительной ткани</li> <li>ХОБЛ, хронические болезни легких</li> <li>Язвенная болезнь желудка и ДПК</li> <li>Заболевания печени без признаков портальной гипертензии, включая хронические гепатиты</li> <li>Сахарный диабет без поражения «органов мишеней»</li> </ul>
2	<ul> <li>Гемиплегия</li> <li>ХБП 3 - 5</li> <li>Опухоли без метастазирования</li> <li>Лейкозы (острый и хронический</li> <li>Лимфома</li> </ul>
3	Тяжелые заболевания печени (цирроз печени с портальной гипертензией и печеночной недостаточностью)
6	<ul> <li>Солидные опухоли с метастазами</li> <li>СПИД (не ВИЧ позитивный статус)</li> </ul>
	Добавит 1 балл за каждое десятилетие пациентам старше 40 лет

Mario Tumbarello et al. Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission: Derivation and Validation of a Scoring System. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jul; 55(7): 3485–3490.



### Выбор АМТ: пациенты с тяжелой ВП с признаками сепсиса

Оценка вероятности инфекцией БЛРС-продуцирующими грамотрицательными бактериями, с использованием шкалы «Tumbarello et al score»	
Применение β-лактамов или ФХ в предшествующие 3 месяца	2
Госпитализация более 48 часов в предшествующие 3 месяца	3
Перевод из другого стационара, отделений сестринского ухода, дома престарелых	3
Индекс Charlson > 3	3
Ранее был установлен мочевой катетер (в течение 1 месяца)	2
Возраст 70 лет и старше	2
Инлекс <b>Tumbarello et al score ≥ 3</b>	

Индекс *Tumbarello et al score* ≥ 3

ДА→Карбапенемы

ПИП/ТАЗ, ЦЕФ/СБ, ЦС IV+Амик □ HET

Rodriguez-Bano J, et al (2015) Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Enferm Infecc Y Microbiol Clin 33(5):337.e1–337.e21



#### Ранняя НП, пациенты I группы,

Эмпирическая антибактериальная терапия ранней (≤ 5 дней) НП любой степени тяжести у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями:

АМО/КК или АМП/СБ + Левофлоксацин или Моксифлоксацин

Альтеранативная схема:

Пиперациллин/тазобактам

Эртапенем



#### Поздняя НП, пациенты II группы,

Эмпирическая антибактериальная терапия поздней (> 5 дней) НП APACHE < 15, пациенты с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями:

Пиперациллин/тазобактам

Цефоперазон/сульбактам

Цефепим

Альтеранативная схема:

Карбапенемы с антитсинегнойной активностью (ИМИ, МЕРО, ДОРИ)



#### Поздняя НП, пациенты II группы,

Эмпирическая антибактериальная терапия поздней (>5 дней) НП АРАСНЕ ≥ 15 (ОРИТ), пациенты с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями:

Карбапенемы с антитсинегнойной активностью (ИМИ, МЕРО, ДОРИ)

± Линезолид, ванкомицин, телаванцин (при наличии факторов риска MRSA)

#### **Альтеранативная схема:**

**Цефтазидим/авибактам (если ранее получал карбапенемы)** 



#### Поздняя НП, пациенты III группы,

Эмпирическая антибактериальная терапия поздней (>5 дней) НП, пациенты в ОРИТ, пациенты с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями (энтеробактерии, *Ps.aeruginosae, A.baumanii*), в том числе ВАП:

Карбапенемы с антитсинегнойной активностью (ИМИ, МЕРО, ДОРИ)

± Линезолид, ванкомицин, телаванцин (при наличии факторов риска MRSA)

#### Если ранее получал карбапенемы:

Цефтазидим/авибактам (Kl. Pneumonia KPC, OXA 48)

Карбапенемы в максимальных дозах (ИМИ, МЕРО, ДОРИ) + Полимиксин В + амикацин (*Kl. Pneumonia* KPC, OXA 48; *Ps.aeruginosa* MBL)

Азтреонам + полимиксин В + амикацин (фосфомицин в/в) (*Ps.aeruginosa* MBL)

**Цефоперазон/сульбактам (в максимальной дозе) + полимиксин В + амикацин или рифампицин (***A.baumanii***)** 

- ± Линезолид, ванкомицин, телаванцин (при наличии факторов риска MRSA)
- ± Амикацин или Тобрамицин или Колистиметат натрия (колистин, полимиксин E) ингаляционно (через небулайзер)



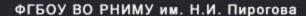
## Лечения инфекций респираторного тракта, грамотрицательные бактерии с экстремальной устойчивостью (XDR)

Бактерии, продуцирующие карбапенемазы: класса A – KPC; класса D – OXA-48, OXA – 23, 24, 40; класса B – MBL (VIM, IMP, NDM)

Комбинированная терапия антимикробными препаратами:

- Цефтазидим/авибактам
- Карбапенемы с антисинегнойной активностью в максимальных дозах (ИМИ, МЕРО, ДОРИ)
- Цефоперазон/сульбактам
- Монобактамы (Азтреонамы)
- Аминогликизиды (амикацин, тобрамицин, гентамицин, нетилмицин)
- Полимиксины (полимиксин В, колистин)
- Тигециклин
- Фосфомицин (для парэнтерального введения)





## Дифференциальный диагноз при неэффективности эмпирической антимикробной терапии

### Причины неэффективности антимикробной терапии:

- Наличие MDR бактериальных возбудителей (ПРП, ЕВ-БЛРС, РАЕ);
- Осложненное течение инфекции нижних дыхательных путей;
- Тяжелая сопутствующая соматическая патология.
- Наличие оппортунистических инфекций с поражением легких;
- Обтурация и ателектаз легкого в случае эндобронхиального роста опухоли, аспирации инородного тела;

#### Оппортунистические инфекции

- (от лат. opportunus — удобный, выгодный) — заболевания, вызываемые условно-патогенными вирусами или клеточными организмами (бактерии, грибы, простейшие), которые обычно не приводят к болезни здоровых людей (с нормальной иммунной системой).

#### Оппортунистические инфекции

- **Часто встречаются** у пациентов со СПИДом (критическое снижение уровня CD4+ T-хелперов ниже 300 кл/мкл), а также у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию:
  - Системные глюкокортикостероиды
  - Ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин)
  - Ингибиторы mTOR (эверолимус, сиролимус)
  - Антиметаболиты (азатиоприн, метотрексат, производные микофенольной кислоты)
  - ГИБП (ритуксимаб, даклизумаб и др)
- Реже встречается у пациентов с первичным иммунодефицитом, у недоношенных новорожденных, пациентов старческого возраста, с коморбидной патологией, пациентов в критических состояниях
- Крайне редко у практически здоровых лиц

The Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV Infected Adults and Adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2017

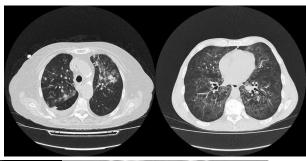


#### Изменения на КТ (основные паттерны):

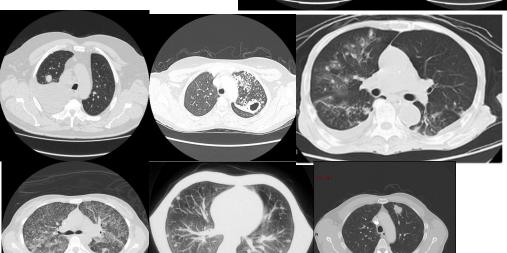




← изменения по типу консолидации



**←** интерстициальные изменения



← изменения по типу узла (до 30 мм) или образования (более 30 мм)

**Ателектаз** →

Imaging Pulmonary Infection: Classic Signs and Patterns. American Journal of Roentgenology. 2014;202: 479-492. 10.2214/AJR.13.11463

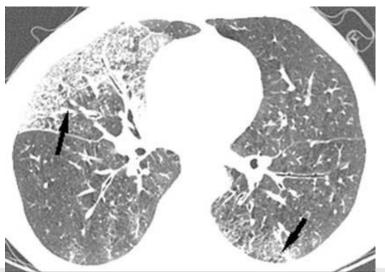


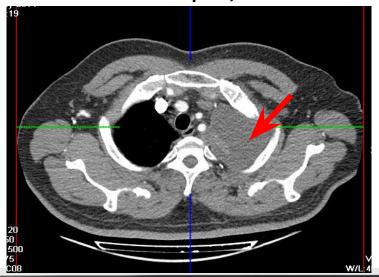
#### Изменения в легких по типу «лёгочной консолидация»

 уплотнение лёгочной ткани за счёт заполнения воздушных в норме альвеол содержимым (экссудатом, транссудатом, кровью, водой и тд)

#### Возможно наличие:

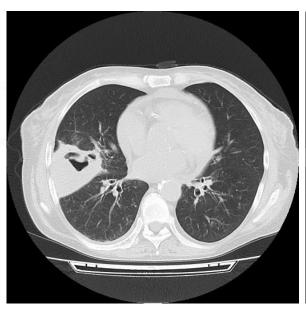
- Полирезистентных возбудителей ВП
- Осложненного течение ВП (эмпиемы плевры)

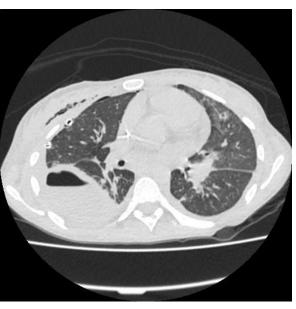


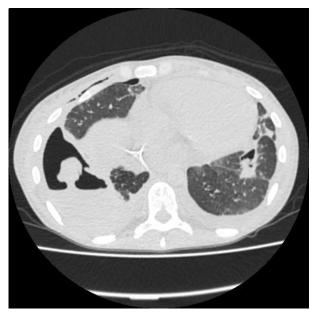




#### Осложнённое течение пневмонии





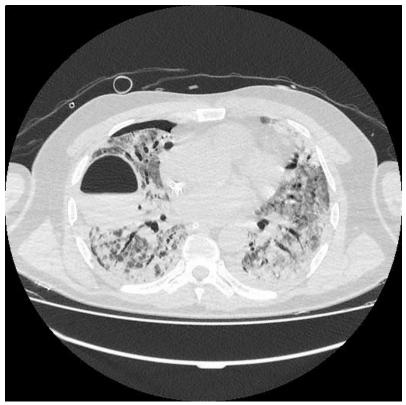


#### Деструктивная пневмония:

- Абсцесс легкого
- Эмпиема плевры

#### Осложнённое течение пневмонии





#### Деструктивная пневмония:

• Абсцесс легкого

Диф.диагноз: инфильтративная форма, кавернозная формама









Tara M Catanzano, MD is a member of the following medical societies: American Roentgen Ray Society, Association of University Radiologists, New England Roentgen Ray Society, Phi Beta Kappa, Radiological Society of North America



#### Изменения в легких по типу «матового стекла»

- пневмоцистная пневмония
- цитомегаловирусный пневмонит
- пневмонит вызванная вирусом простого герпеса (генерализованная инфекция ВПГ)
- Респираторные вирусные инфекции (грипп, RSV, метапневмовирусная вирусная инфекция) тяжелого течения

#### Пневмоцистоз

Инфекционное заболевание,

вызываемое грибом-аскомицетом Pneumocystis jirovecii.

- Антропоноз
- •Источники заражения: носитель или больной человек. В крови более 70% здоровых людей найдены IgG к Pn.jirovecii
- •Механизм заражения: ингаляционный
- •Путь передачи: воздушно-капельный
- •Особенности макроорганизма: нарушение иммунного статуса (в первую очередь Т-клеточного иммунитета циклоспорин, такролимус, блокаторы TNF-α, аналоги нуклеозидов)
- •Не характерно поражение иных систем, кроме респираторного тракта

Боровицкий, В. С. Пневмоцистная пневмония. Этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция) / В. С. Боровицкий // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 13–20.



## Клинические состояния, ассоциированные с пневмоцистной пневмонией

IIIIOBINOTIVION		
Типичные	ВИЧинфекция Иммуносупрессивная терапия по поводу: •лейкозов •солидных злокачественных новообразований •пересадки костного мозга •пересадки солидных органов •системных заболеваний соединительной ткани	
Нетипичные	Идиопатическая СD4+лимфоцитопения Ослабленные, истощенные новорожденные Недоношенные Болезнь Иценко-Кушинга Старческий возраст	
Крайне нетипичные	Практически здоровые	

Dube M.P., Sattler F.R. Pneumocystis // D. Armstrong, J. Cohen, eds. Infectious Diseases. – 1999. – Vol. 8. – P. 30.1–30.6. 10.



### Патогенез пневмоцистной пневмонии

#### Стадии заболевания:

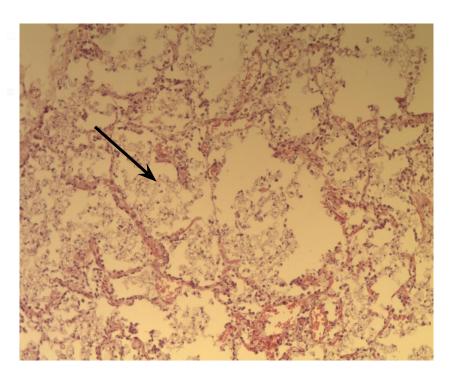
- Начальная (I) стадия характеризуется наличием цист и трофозоитов, прикрепленных к фибронектину альвеолярной стенки. Для этой стадии характерно отсутствие воспаления стенок альвеол и клеточной инфильтрации, а также какихлибо клинических проявлений.
- Во **II стадии** наблюдаются десквамация альвеолярного эпителия и повышение количества цист внутри альвеолярных макрофагов. На этой стадии могут появиться первые клинические симптомы болезни.
- III (финальная) стадия представляет собой реактивный альвеолит с интенсивной десквамацией альвеолярного эпителия, вакуолизацией цитоплазмы альвеолярных макрофагов, моно или плазмоцитарной интерстициальной инфильтрацией, большим количеством пневмоцист как в макрофагах, так и в просвете альвеол.

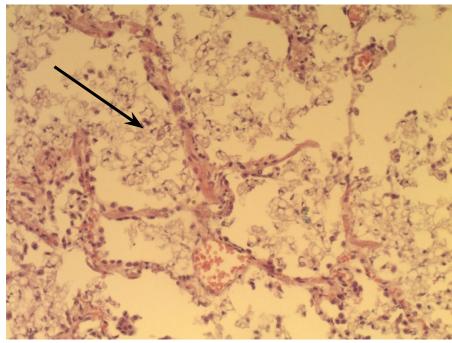
По мере прогрессирования болезни трофозоиты и детрит накапливаются в просвете альвеол вплоть до их полной облитерации, нарушается синтез сурфактанта. При этом резко снижается диффузия газов, развивается дыхательная недостаточность.

Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты Н.В. Каражас, А.В. Дехнич. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия № 1, Том I, – с. 12-22, 1999.



### Микроскопическое исследование. Легкие





В расширенных просветах альвеол пенистые массы (Pneumocystis jirovecii)

Пневмоцистоз. Патогенез Гаплоидные спорозоиты Спорозоит Бесполая Трофозоит фаза Выход спорозоитов Диплоидная прециста Половая фаза Циста

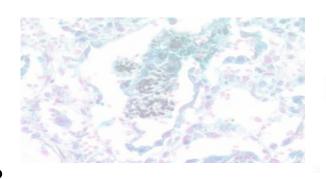
Pneumocystis Pneumonia Charles F. Thomas, Jr., M.D., and Andrew H. Limper, M.D. N Engl J Med 2004; 350:2487-2498



### Пневмоцистоз

#### Клиническая картина:

- . Длительно непродуктивный кашель
- . Дыхательная недостаточность
- . Субфебрилитет, часто до 38°C
- Отсутствие выраженной СВР по лабораторным данным
- Дыхательная недостаточность

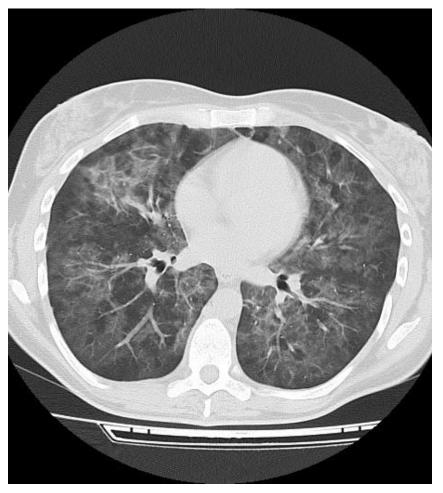


Боровицкий, В. С. Пневмоцистная пневмония. Этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция) / В. С. Боровицкий // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 13–20.



## КТ визуализация





Интерстициальные изменения по типу «матового стекла», в поздних стадиях – «сотовое легкое»



## Лабораторная диагностика пневмоцистоза

Образцы для анализа: свободно отделяемая и индуцированная мокрота; БАЛ.

Основные методы – визуализация возбудителя в клиническом материале методом иммунофлюоресценции; ПЦР на *Pneumocystis jirovecii* 

Серологические методы не являются критерием диагноза!

Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты Н.В. Каражас, А.В. Дехнич. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия № 1, Том I, 1999. — с. 12-22



### Лечение

#### Препарат выбора:

Ко-тримоксазол – единственный доступный в РФ

#### <u>Режим дозирования:</u>

15-20мг по триметоприму/кг/сут в 3-4 приёма у больных СПИД; длительность до 21 дня

10мг по триметоприму/кг/сут у ВИЧ-негативных пациентов; длительность до 14 дней

#### Альтернативные препараты:

Пентамидин (ингаляционно и парэнтерально)

Триметрексат

Атоваквон

Pulmonary infection in the immuno-compromissed patient: strategies for management. C. Agusti, A. Torres. 2009
The Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV Infected Adults and Adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2017



## ЦМВ инфекция

- Факторы риска ЦМВ у реципиентов трансплантированных солидных органов:
  - Первичная инфекция (донор позитивный)
  - Применение моноклональных анти-CD3 антител, даклизумаба, высоких доз ГКС, микофенолата мофетила и других препаратов для иммуносупрессии
  - Вид пересаженного органа (легкие, легкие-сердце > сердце > печень > почки)
  - Ko-инфекция HHV-6, HHV-7



## ЦМВ инфекция

#### Факторы риска ЦМВ у пациентов после ТГСК:

- Положительные серологические тесты на ЦМВ
- Применение антитимоцитарного глобулина, циклоспорина А
- Аллогенная трансплантация
- Реакция «трансплантант-против-хозяина»
- Пожилой возраст



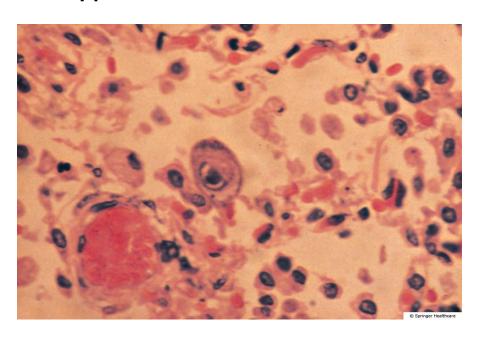
## ЦМВ пневмонит

- Лихорадка
- Недомогание
- Миалгия и артралгия
- Позже появляется кашель и одышка
- Развитие тяжелого поражения легких (по типу ОРДС)
- Иммуносупрессия, связанная с ЦМВ инфекция может быть причиной вторичных оппортунистических респираторных инфекций



## ЦМВ пневмонит

#### Данные биопсии



#### Рентгенография легких



Salomon N, Gomez T, Perlman DC, et al. Clinical features and outcome of HIV-related cytomegalovirus pneumonia. *AIDS*. 1997; **11**:319-324.



### Лечение

- Ганцикловир 5мг/кг каждые 12 часов в/в
- Фоскарнет 180 мг/кг/сут в 3 введения
- Иммуноглобулин анти-ЦМВ

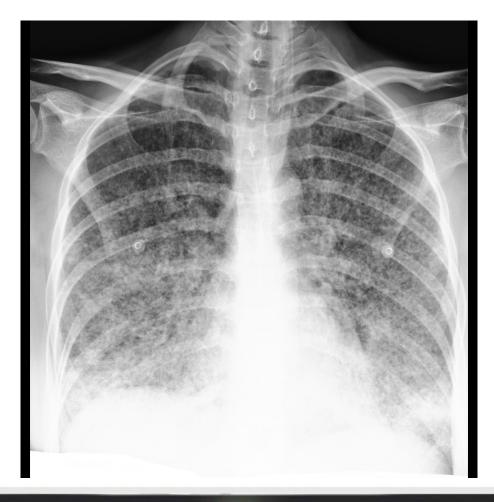


## Изменения по типу узлов (до 30мм), с признаками диссеминации

- Инфекционно-воспалительные заболевания (туберкулёз, кандидоз, септическая эмболия по МКК и другие)
- Профессиональные заболевания пневмокониозы, экзогенный аллергический альвеолит («легкое фермера», «легкое птицевода»)
- Метастатическое поражение легких при злокачественных опухолях
- Поражение легких при системных аутоиммунных заболеваниях
- Радиационные и лекарственные поражения легких.

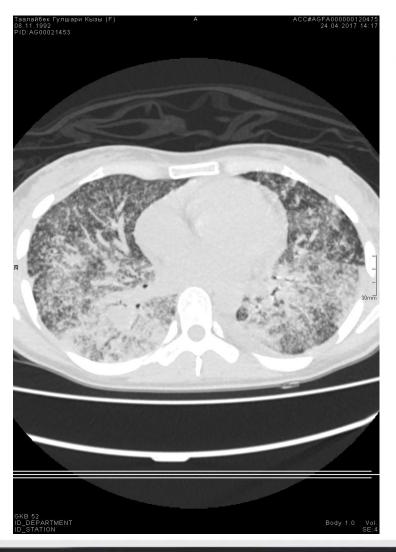


## Милиарный туберкулез Рентгенография ОГК



## Милиарный туберкулез МСКТ





#### Метастазы рака в легкие





←Эмболия у пациента со стафилококковой бактериемией

ANCAассоциированный васкулит с поражением легких →

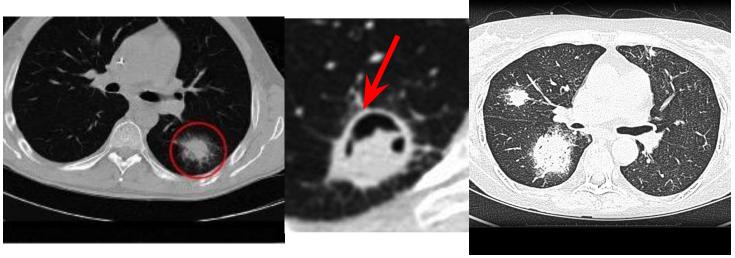




## Изменения в легких по типу Ограниченных узлов (без диссеминации) Инвазивный аспергиллез

#### Признаки характерные для аспергиллеза легких:

- Ограниченные узлы в легочной ткани с или без признаков «halo»,
- симптом «серпа»,
- образование полости.



De Pauw B. et al., CID 2008; 46:1813-21 Case courtesy of A.Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 8538



## Риск развития инвазивных микозов при различных нозологиях

Высокий риск

Средний риск

Низкий риск

Алло-ТГСК <sup>1</sup>
(РТПХ)<sup>2</sup>
ОМЛ<sup>3</sup> (индукция)
МДС<sup>4</sup> (индукция)
Трансплантация легкого, печени, сердца

Неходжкинские лимфомы

ОЛЛ

ХЛЛ<sup>6</sup> ХОБЛ<sup>7</sup> СПИД<sup>8</sup>

Ауто-ТГСК

Трансплантация почки Солидные опухоли Лимфогранулематоз XM3°

Миелома СКВ<sup>10</sup>

- 1. ТГСК трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- 2. РТПХ реакция «трансплантат против хозяина»
- 3. ОМЛ острый миелобластный лейкоз
- 4. МДС миелодиспластический синдром
- 5. ОЛЛ острый лимфобластный лейкоз
- 6. ХЛЛ хронический лимфобластный лейкоз
- 7. ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких
- 8. СПИД синдром приобретенного иммунного дефицита
- 9. ХМЗ хронические миелопролиферативные заболевания
- 10. СКВ системная красная волчанка

Pagano L. et al. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. JAC, 2011; 66 Suppl 1: i5–14.



## Факторы риска инвазивного аспергиллеза «Дополнительные» группы

#### EORTC/MSG (CID,2008)

- Нейтропения (<500 нейтроф./мкл) более 10 дней
- Аллогенная трансплантация ГСК
- Кортикостероиды (>0,3 мг/кг/сут) более 3 нед.
- Иммуносупрессия Т-клеток (циклоспорин, моноклональные АТ)
- Врожденный иммунодефицит

больных

- ХОБЛ
- СПИД
- Трансплантация органов
- Заболевания печени, декомпенсация
- Тяжелый алкогольный гепатит
- Критически тяжелые больные с A/H1N1
- Пациенты в критическом состоянии с ЭкМО

Koulenti D, Garnacho-Montero J, Biot S, 2014



# EORTC/MSG 2008 Вероятный инвазивный аспергиллез Факторы риска: *критерии пациента*

- Нейтропения менее 0,5х10<sup>9</sup>/л (<500клеток/мм<sup>3</sup>) нейтрофилов. Нейтропения более 10 суток
- Реципиент аллогенного трансплантата КМ
- Длительный, более 3х недель, прием системных ГКС в дозе эквивалентной 0,3мг/кг/сут по преднизолону
- Лечение ЛП с известной супрессией Т-клеточного звена иммунитета (циклоспорин, блокаторы TNF-α, специфичесике моноклональные АТ, аналоги нуклеозидов) в течение последних 90 дней
- Первичный тяжелый иммунодефицит

De Pauw B. et al., CID 2008; 46:1813-21



# EORTC/MSG 2008 Вероятный инвазивный аспергиллез Микробиологические критерии

- Прямые тесты (из нестерильных локусов): микроскопия БАЛ (или материала из ДП, взятого защищенными щетками), аспирата из околоносовых пазух, материал биопсии обнаружение мицелия грибов
- Непрямые тесты:
  - Аспергиллез: определение Галактоманнана в БАЛ, сыворотке крови и СМЖ
  - Все инвазивные микозы (за исключением криптококкоза и зигомикоза) определение β-D-глюкана

De Pauw B. et al., CID 2008; 46:1813-21



#### **EORTC/MSG 2008**

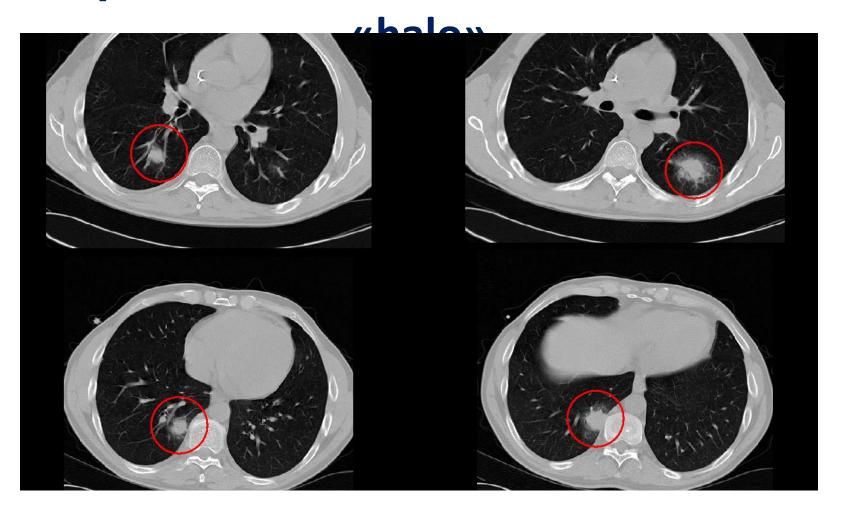
### **Вероятный инвазивный аспергиллез** Клинико-рентгенологические критерии

#### Признаки грибкового поражения нижних отделов ДП:

- Клинические признаки: кашель, боль в грудной клетке, кровохаркание, шум трения плевры, признаки плеврального выпота.
- При ФБС признаки грибкового трахеобронхита: характерные язвы со струпом, узелки.
- Рентгенологические признаки:
  - Ограниченные узлы в легочной ткани с или без признаков «halo»,
  - симптом «серпа»,
  - образование полости.

De Pauw B. et al., CID 2008; 46:1813-21

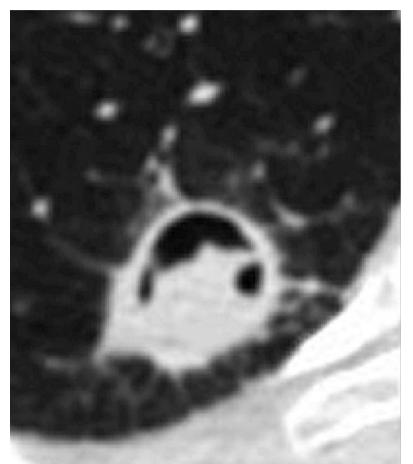
## КТ признаки узловых образований в легочной ткани с



Brodoefel H et al. Invasive pulmonary aspergillosis. Rofo. 2005;177:1191-5.



### Симптом «серпа»

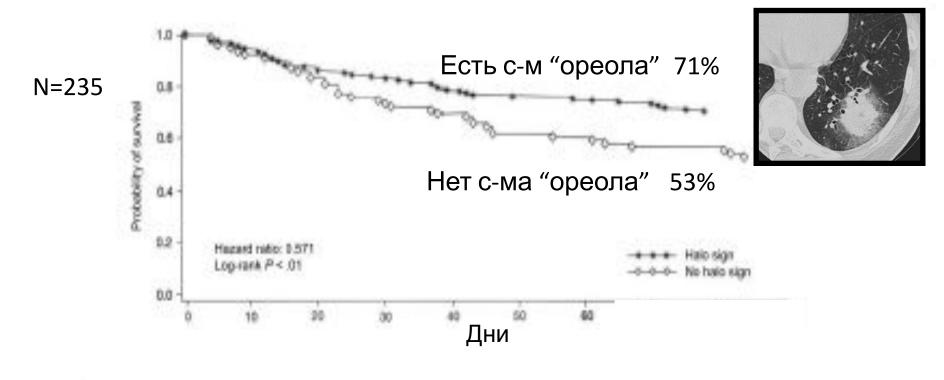




Köln | Fungal infections – Rational approach to imaging studies | De-Hua Chang



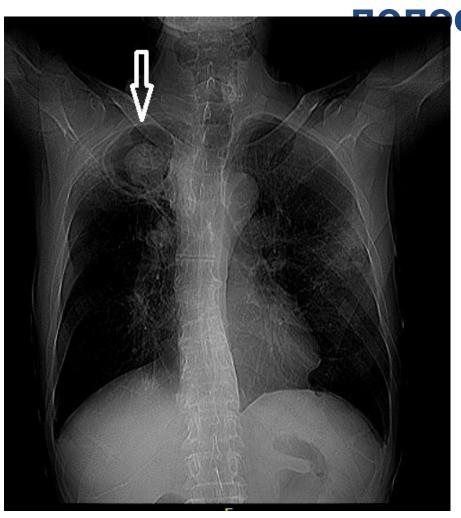
# Ранняя КТ диагностика – фактор повышения выживаемости больных с инвазивным аспергиллезом

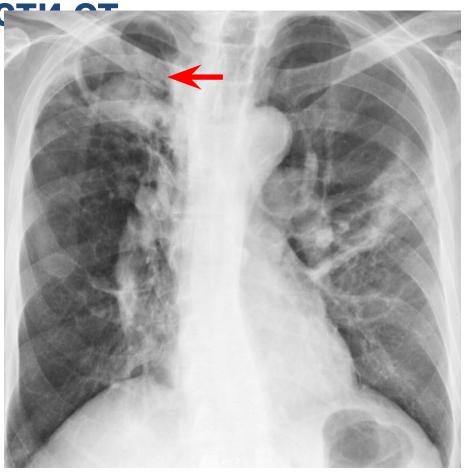


Greene R. et al. CID 2007

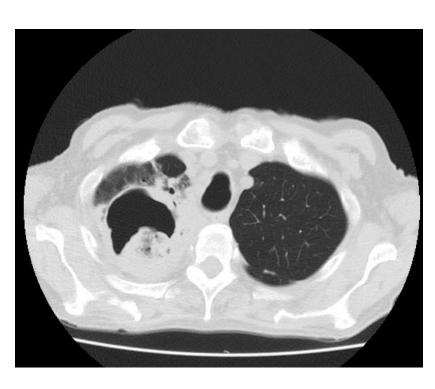


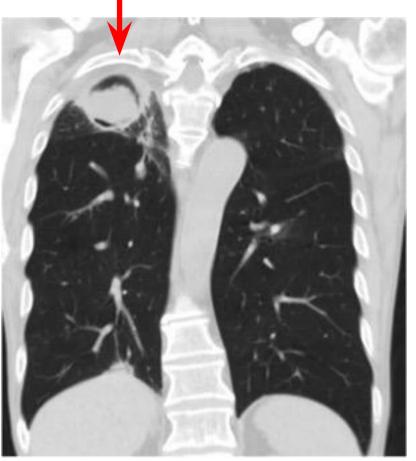
## Аспергиллома Рентгенография органов грудной



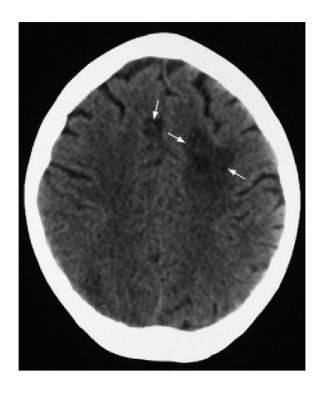


## Аспергиллома МСКТ ОГК визуализация

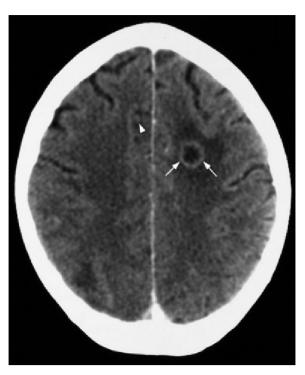




## Аспергиллез с поражением головного мозга



**CT without KM** 

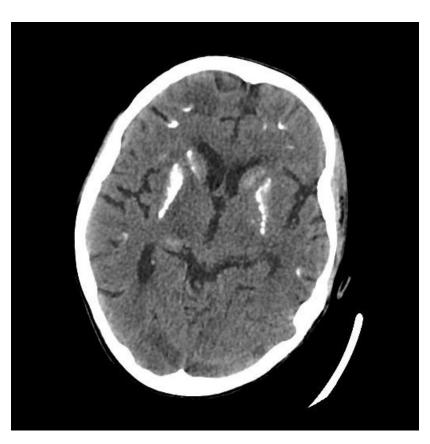


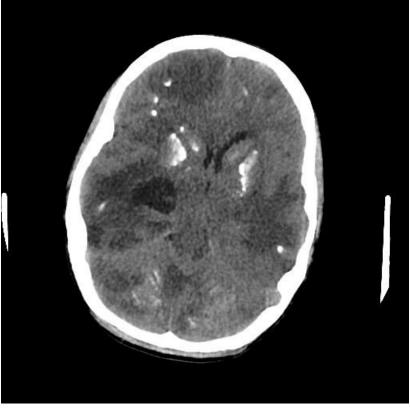
CT with KM

Köln | Fungal infections – Rational approach to imaging studies | De-Hua Chang

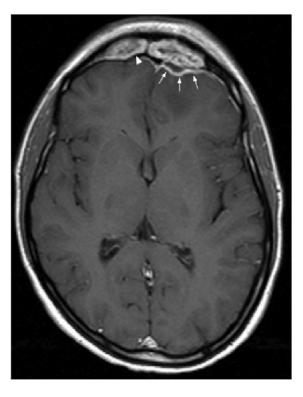


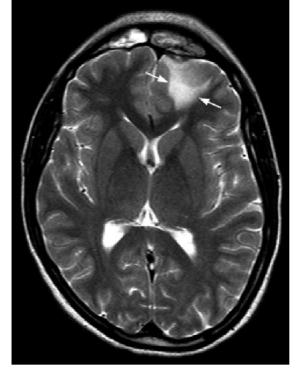
## Аспергиллез с поражением головного мозга





## КТ и МРТ признаки грибкового синусита





T1 post KM

T2-w MRI

Köln | Fungal infections – Rational approach to imaging studies | De-Hua Chang



## Рекомендации IDSA (Update2016) по лечению инвазивного аспергиллезе

Состояние:	1-я линия	Альтернатива
ИА легких	Вориконазол	
ИА придаточных пазух носа	Вориконазол	АФЛК,
Трахеобронхиальны й аспергиллез	Вориконазол	Каспофунгин, Микафунгин, Позаконазол
Подострый ИА легких	Вориконазол	Позаконазол
Аспергиллез ЦНС	Вориконазол	

Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America



## ECIL 6 Эмпирическая терапия инвазивного аспергиллеза

Препарат	Уровен ь	Коментарий
Вориконазол	AI	Внутривенно 6мг/кг 2 раза в сутки нагрузочная доза, затем 4мг/кг 2 раза в сутки
Изавуконазол	AI	
Липосомальный амфотерицин В	ВІ	Суточная доза 3мг/кг
Амфотерицин В липидный комплекс	BII	Суточная доза 5мг/кг
Амфотерицин В коллоидная дисперсия	CI	Эффективность, как у амфотерицина В деоксихолата, меньше токсичность
Каспофунгин	CII	
Итраконазол	CIII	
Комбинация анидулофунгин+вориконазол	CII	
Други есуюмет иналимельного профессионального образования	CIII 💆	ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

### Спасибо за внимание!