

УДК 616. 24 – 002 - 078

## МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

Сабанова С.В., Широбокова К.А.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера  
Минздрава России, Пермь, Россия (614000, Пермь, ул.  
Петропавловская, 26), e-mail: ksyushashiobokova@mail.ru

Сабанова С.В. (Sabanova S.V.) – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России;

Широбокова К.А. (Shirobokova K.A.) – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России

Для корреспонденции: Широбокова К.А., 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская 26, e-mail: ksyushashiobokova@mail.ru тел: 8 (982)-46-48-945

Специальность 03.00.07 – Микробиология

Реферат. Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней. Заболеваемость ВП в Европе колеблется от 2 до 15 случаев на 1000 человек в год, в России — 3,9 случая на 1000 человек в год среди лиц старше 18 лет. Этот показатель значительно выше у пожилых больных — 25–44 случая на 1000 человек в год у больных старше 70 лет и до 68–114 случаев на 1000 человек в год у пожилых больных, находящихся в домах инвалидов, домах ухода. Согласно расчетным данным ежегодно в РФ возникает не менее 1,5 млн случаев ВП. Смертность у больных с нетяжелой ВП обычно не превышает 5%, однако при тяжелом течении заболевания она может достигать 25–50%. Несмотря на успехи химиотерапии, смертность при ВП растет. За последние 30 лет она увеличилась с 1% до 9%.

Ключевые слова: Внебольничная пневмония, возбудители, смертность, резистентность, антибактериальная терапия.

## MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF OUT – OF HOSPITAL PNEUMONIAS

Sabanova S.V., Shirobokova K.A.

Acad. E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Abstract. Out – of – hospital pneumonia refers to the most common diseases among men and is one of the leading causes of death from infectious diseases. The incidence of out – of – hospital pneumonias in Europe ranges from 2 to 15 cases per 1,000 persons per year, in Russia - 3.9 cases per 1,000 persons per year among persons older than 18 years. This figure is considerably higher among elderly patients - 25-44 cases per 1,000 persons per year among patients older than 70 years and 68-114 cases per 1,000 persons per year among elderly patients in nursing homes, care homes. According to the estimated data annually in Russia there is no less than 1.5 million cases of out – of – hospital pneumonia. Mortality among patients with non-severe form of out – of – hospital pneumonia

usually does not exceed 5%, but in severe disease, it can reach 25-50%. Despite the success of chemotherapy, mortality from out – of – hospital pneumonia is growing. Over the past 30 years it has increased from 1% to 9%.

**Keywords:** Out – of – hospital pneumonias, pathogenic agents, mortality, resistance, antimicrobial therapy.

Внебольничная пневмония (ВП) относится к наиболее распространенным заболеваниям, возникает в любом возрасте, имеет определенные особенности течения в различные возрастные периоды. Она представляет собой комплекс патологических процессов, развивающихся в дистальных отделах легочной ткани. Основным проявлением этих процессов является инфекционное, экссудативное, реже межочечное воспаление, вызванное микроорганизмами различной природы, и доминирующее во всей картине заболевания. С клинических позиций понятие “пневмония” следует определить, как инфекционное заболевание нижних отделов дыхательных путей, подтвержденное рентгенологически [13]. Согласно данным зарубежных эпидемиологических исследований, заболеваемость ВП у взрослых ( $\geq 18$  лет) колеблется в широком диапазоне: у лиц молодого и среднего возраста она составляет 1-11,6‰; в старших возрастных группах - 25-44‰. В течение года общее число взрослых больных ( $\geq 18$  лет) ВП в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн. человек [17]. В США ежегодно диагностируется более 5 млн. случаев ВП, из которых более 1,2 млн. нуждаются в госпитализации. Из числа последних непосредственно от ВП умирают более 60 тысяч человек. Согласно официальным данным, в 2006 г. в нашей стране среди лиц в возрасте  $\geq 18$  лет от пневмонии умерло 38970 человек, что составило 27,3 на 100 тыс. населения [17]. Ведущим патогенетическим механизмом, обуславливающим развитие пневмонии, является микроаспирация бактерий, составляющих нормальную микрофлору верхних дыхательных путей (ВДП). При этом имеет значение массивность дозы микроорганизмов или их повышенная вирулентность на фоне снижения противоинфекционной защиты нижних дыхательных путей (НДП). Менее часто наблюдающийся путь возникновения пневмонии – вдыхание аэрозоля, содержащего возбудитель, что обычно отмечается при инфицировании облигатными патогенами. Еще меньшее значение по частоте встречаемости имеет гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит трехстворчатого клапана, септический тромбофлебит вен таза) и непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных тканей (абсцесс печени, проникающие ранения грудной полости и др.) [10], [7], [8]. Описано более ста микроорганизмов, которые при определенных условиях могут являться возбудителями ВП. К числу наиболее актуальных «типичных» бактериальных возбудителей Тяжелой ВП относятся *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*),

энтеробактерии – *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) и др., *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*), *Haemophilus influenza* (*H.influenza*) [3], [6]. Среди «атипичных» возбудителей при тяжелом течении ВП наиболее часто выявляется *Legionella pneumophila* (*L.pneumophila*), меньшую актуальность представляют *Mycoplasma pneumoniae* (*M.pneumoniae*) и *Chlamydomphila pneumoniae* (*C.pneumoniae*) [3]. Роль анаэробных микроорганизмов в генезе внебольничных пневмоний небольшая, но значительно возрастает при аспирационных пневмониях – до 50% всех причин. Вирусные инфекции являются причиной 5–15% всех внебольничных пневмоний [2]. Тяжелую внебольничную пневмонию могут вызывать респираторные вирусы наиболее часто вирусы гриппа, коронарновирусы, риносинцитиальный вирус, метапневмовирус человека, бокавирус человека [3], [9]. Всем больным с пневмонией, госпитализированным в стационар, рекомендовано проведение микробиологического исследования крови (забор крови проводится из двух мест до начала антимикробной терапии). В общей сложности положительную культуру крови обнаруживают в 11% случаев, причем основным патогеном является *S. pneumoniae* [15]. Бактериологическое исследование мокроты предусмотрено стандартами для больных с отсутствием эффекта от стартовой терапии в амбулаторных условиях, либо при пневмонии, требующей госпитализации. При исследовании мокроты редко высевают несколько патогенов, важно, чтобы было установлено клинически значимое количество колониеобразующих единиц ( $10^6$  и более) [5]. Современные стандарты предусматривают бактериоскопию мокроты с окраской по Цилю – Нильсону на кислотоупорные микроорганизмы. Если мокрота скудная, то целесообразно ее индуцировать с помощью небулизации 3 – 5% - ного гипертонического раствора NaCl. [8] Отрицательные результаты при использовании данных методов получают в 30–65% всех случаев, определенные проблемы связаны с тем, что у 10–30% больных пневмонией отсутствует мокрота и до 15–30% больных уже получали антибиотики до получения мокроты для анализа [15], [8]. Серологические методы не помогают в начальной оценке этиологического фактора пневмоний и обычно не рекомендуются для рутинного использования, но могут иметь большое значение для ретроспективного анализа. Серологические тесты обычно проводятся с целью выявления атипичных бактерий и включают оценку уровня антител класса G в парных сыворотках (с интервалом в несколько недель). Повышение титра холодовых гемагглютининов более 1: 64 наблюдается у 30–60% больных с инфекцией *M.pneumoniae*, однако данный тест становится положительным только через неделю после начала заболевания. Для достижения диагностического титра IgM к *M.pneumoniae* также требуется около недели, а для достижения диагностического титра IgM к *C.pneumoniae* – около 3 нед. Обнаружение единичного титра IgG к *Legionella* spp. более 1: 256 считается достаточным для выявления острой легионеллезной инфекции, однако чувствительность метода небольшая –

лишь 15% [15], [9]. В качестве экспресс-методов используются методы выявления антигенов микроорганизмов в моче, в настоящее время доступны тесты для обнаружения антигенов *S. pneumoniae* и *Legionella pneumophila* серогруппы 1 (ответственна за 70% всех случаев легионеллезной инфекции), чувствительность методов составляет 50–84%, а специфичность – более 90% [15], [6]. Микробиологическая идентификация возбудителя возможна лишь в 40–60% случаев всех пневмоний [2]. Учитывая сложность выявления возбудителя ВП рекомендуется ориентироваться на эпидемиологические факторы риска развития пневмонии. Так, согласно рекомендациям, больных ВП условно делят на 4 группы [11]. Первую группу составляют амбулаторные пациенты моложе 60 лет с нетяжелым течением заболевания. Вероятными возбудителями ВП являются *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*. Во вторую группу включают лиц старше 60 лет с нетяжелым (амбулаторным) течением ВП и/или с сопутствующей патологией. Предполагается наличие *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae* в качестве этиологического фактора пневмонии. Третья группа представлена госпитализируемыми в отделения общего профиля пациенты с тяжелым течением ВП. Вероятнее всего в качестве этиологического фактора могут быть *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *C. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterobacteriaceae*. Пациенты четвертой группы нуждаются в госпитализации в отделение интенсивной терапии, у которых заболевание вызвано вероятнее всего *S. pneumoniae*, *Legionella* spp., *S. aureus*, *Enterobacteriaceae* [11]. После установления клинко-рентгенологического диагноза внебольничной пневмонии (ВП) и начала антибактериальной пневмонии могут возникнуть следующие клинические ситуации:

- Этиологию заболевания удастся определить и вследствие целенаправленной терапии наступает клиническое и рентгенологическое выздоровление больного.
- Этиологию заболевания определить не удастся (более чем в 50% случаев), однако на фоне эмпирической антибактериальной терапии больной выздоравливает.
- В ходе дополнительного обследования устанавливается альтернативный диагноз: тромбоэмболия ветвей легочной артерии (ТЭЛА) и инфаркт легкого, легочная эозинофилия, рак легкого и др.
- Несмотря на проводимое лечение, клинические и рентгенологические признаки пневмонии сохраняются, либо прогрессируют.

В силу целого ряда объективных причин до настоящего времени антибактериальная терапия у подавляющего большинства пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) носит эмпирический характер. В этой связи важное практическое значение приобретает тактика

ведения больных, «не отвечающих» на проводимое лечение [16]. Выбор АБТ является ключевым фактором успешного исхода и должен строиться на основании глубокого анализа возможного этиологического фактора [12]. Первоначальная АБТ назначается эмпирически, что заставляет особенно тщательно подходить к выбору АБП. Однако такой подход не означает отказ от попытки идентификации возбудителя (особенно в случаях тяжелого течения пневмонии), так как определение этиологического фактора может оказать влияние на исход заболевания. Также к преимуществам направленного этиотропного лечения можно отнести уменьшение количества назначаемых препаратов, снижение стоимости лечения, количества побочных эффектов терапии и потенциала селекции резистентных штаммов микроорганизмов [12]. Стандартной рекомендацией по назначению эмпирической терапии при ВП у госпитализированных пациентов является сочетание  $\beta$  – лактамных антибиотиков парентерально с макролидами внутрь, альтернативный вариант – респираторные фторхинолоны парентерально. При тяжелой пневмонии у госпитализированных пациентов все лекарства назначаются парентерально. При успешном ответе на терапию и улучшении состояния пациента для продолжения лечения возможен переход на формы для приема внутрь [4]. Несмотря на наличие в арсенале врачей большого количества высокоэффективных антибактериальных препаратов, борьба с инфекциями в настоящее время представляет большие трудности. Это прежде всего связано с широким распространением резистентных форм микроорганизмов, снижающих эффективность антибактериальных препаратов [18]. Развитие приобретенной резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам может осуществляться различными механизмами:

- изменением проницаемости клеточной стенки бактерий для препаратов;
- изменением места действия лекарственных средств в микробной клетке;
- активным выведением антибиотика из микробной клетки;
- продукцией ферментов, таких как  $\beta$ -лактамазы, которые гидролизуют антибиотик и тем самым инактивируют его.

Последний механизм резистентности является самым частым для  $\beta$ -лактamных антибиотиков (пенициллинов, цефалоспоринов, карбапенемов) [18]. Ингибиторозащищенные бета – лактамы (фиксированная комбинация бета – лактам + ингибитор  $\beta$  – лактамаз) традиционно считаются препаратами первой линии для терапии анаэробных пневмоний [1]. Кроме амоксициллина/клавуланата и ампициллина/сульбактама, высокой анаэробной активностью обладают также и другие «защищенные» бета – лактамы: амоксициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам и цефоперазон/сульбактам [1]. Сроки

замены антибиотика при его неэффективности укладываются в 3 дня, и основными критериями в этом случае чаще всего являются клинические симптомы продолжающегося воспаления (лихорадка, интоксикационный синдром и ухудшающиеся параметры внешнего дыхания, газов крови, сердечно-сосудистые расстройства и почечно-печеночная недостаточность, изменения в сфере сознания). Основным критерием для завершения антибактериальной терапии служит нормальная температура тела, сохраняющаяся в течение 3-х дней. Слишком ранняя отмена препарата, основанная только на одном клиническом критерии, может быть опасна в плане рецидива, развития осложнений, затяжного течения, хронизации процесса и выздоровления с большими дефектами (пневмоцирроз, спайки, шварты, карнификация легкого, формирование бронхоэктазов), поэтому более объективными критериями для отмены антибактериальной терапии являются нормализация показателей крови, мокроты и рентгенологической картины [14]. В дополнение к антибактериальным препаратам у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, рекомендуется назначение ингибиторов нейраминидазы. Противовирусные препараты могут назначаться эмпирическим пациентам с внебольничной пневмонией, находящимся в критическом состоянии в период сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе (при отрицательном результате исследования респираторных образцов на грипп методом ПЦР, терапию отменяют) [3]. Наиболее эффективными средствами профилактики пневмонии в настоящее время являются пневмококковые и гриппозные вакцины. С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций и пневмококковой внебольничной пневмонии у взрослых в РФ используется 2 типа вакцин- полисахаридные (Пневмо 23 (Санофи Пастер), Пневмовакс 23 (MSD) и конъюгированная (Превенар 13 (Pfizer)) [3]. Профилактика пневмококковой инфекции направлена на уменьшение заболеваемости, предупреждение возникновения генерализованных форм, снижение показателей инвалидности и смертности среди детей и взрослых, в т.ч. работающих на вредных для дыхательной системы производствах. Большую часть пневмококковых заболеваний можно предупредить с помощью вакцинопрофилактики [4].

### Литература

1. Авдеев С. Н. Аспирационная пневмония // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008. Том10. №3. С. 226 – 228
2. Авдеев С.Н. Лечение внебольничной пневмонии // РМЖ. 2004. №2. С. 70 - 76

3. Артюхов И.П., Демко И.В., Корчагин Е.Е., Гордеева Н.В., Николаева Н.М., Грицан А.И., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Зеленый С.В., Сорсунов С.В. Основные принципы организации оказания медицинской помощи при тяжелой пневмонии: алгоритмы диагностики / Под редакцией А.Г. Чучалина (Пособие для врачей) – М: Российское респираторное общество, 2016; 40 с.
4. Белевский А.С., Бродская О.Н. Цефтаролина фосамил – новый антибиотик для лечения внебольничной пневмонии // Практическая пульмонология. 2013. №3. С. 45 - 50
5. Визель А. А., Лысенко Г. В. Пневмония: к вопросу диагностики и лечения в современных условиях. // Практическая медицина. 2012. №56. С. 22 - 25
6. Годовалов А.П., Быкова Л.П. Особенности *Candida* sp. из микробных ассоциаций при воспалительных заболеваниях дыхательных путей // Успехи медицинской микологии. – 2013. – Т. 11. – С. 84-87.
7. Годовалов А.П., Быкова Л.П., Ожгибесов Г.П. Характеристика *Candida* spp. в грибково-бактериальных ассоциациях при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей // Проблемы медицинской микологии. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 65.
8. Годовалов А.П., Быкова Л.П., Ожгибесов Г.П. Значение грибов рода *Candida* при воспалительных заболеваниях дыхательных путей // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 82, № 7. – С. 10-12.
9. Годовалов А.П., Ожгибесов Г.П., Быкова Л.П., Никулина Е.А. Участие *Candida* spp. в формировании воспалительных заболеваний различной локализации // Проблемы медицинской микологии. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 36а.
10. Зубков М.Н. Внебольничные пневмонии: этиологическая диагностика и антимикробная терапия // РМЖ. 2004. №5. С. 290 - 297
11. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В. Современные подходы к лечению внебольничных пневмоний (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. № 52. С. 110 - 120
12. Куценко М. А. Внебольничная пневмония: основные вопросы тактики, диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2015; 11: 13-19
13. Никонова Е.В., Чучалин А.Г., Черняев А.Л. Пневмонии: эпидемиология, классификация, клиничко – диагностические аспекты// РМЖ. 1997. №17. С. 2 - 4
14. Новиков Ю.К. Современные подходы к лечению пневмоний // РМЖ. 2002. №5. С. 251 - 255
15. Синопальников А.И. Атипичная пневмония // РМЖ. 2002. №23. С. 1080 - 1086
16. Синопальников А.И., Зайцев А.А. «Трудная» пневмония (Пособие для врачей) – Москва 2010; 56 с.

17. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С, Страчунский Л.С., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006. Том8. №1. С. 54 – 86
18. Яковлев С.В. Амоксициллин/сульбактам – новые возможности преодоления антибиотикорезистентности // РМЖ. 2005. №21. С. 1418 - 1424