

# Некоторые аспекты диагностики и лечения внебольничных пневмоний затяжного течения

 М.А. Уянаева\*, Д.Б. Утешев\*\*

\* Городская клиническая больница № 79, г. Москва

\*\* Кафедра госпитальной терапии Московского факультета РГМУ

**Внебольничные пневмонии (ВБП)** — группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической картине острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательной внутриальвеолярной экссудацией.

Согласно официальной статистике (ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ) в 1999 г. в России **заболеваемость** ВБП среди лиц в возрасте старше 18 лет составила 3,9‰. По данным зарубежных исследований заболеваемость ВБП у взрослых людей колеблется от 1 до 11,6‰, а у лиц старше 65 лет достигает 44‰. **Летальность** при ВБП оказывается наименьшей (1–3%) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний, тогда как у пациентов старше 60 лет при наличии серьезных сопутствующих заболеваний она достигает 15–30%.

## Этиология ВБП

Этиология ВБП непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей слизистые оболочки полости рта, носа и глотки. Однако из многочисленных микроорганизмов, колонизирующих верхние дыхательные пути, лишь некоторые, обладающие повышенной вирулентностью, способны при попадании в респираторные отделы легких вызвать воспалительную реакцию. Такими типичными бактериальными возбудителями ВБП являются **Streptococcus pneumoniae** (самый частый возбудитель ВБП во всех возрастных группах — ≥30% всех случаев) и **Haemophilus influenzae** (у 5–18% взрослых больных, чаще у курильщиков и пациен-

тов с хронической обструктивной болезнью легких).

Определенное значение в этиологии ВБП имеют атипичные микроорганизмы (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), на долю которых в сумме приходится от 8 до 25% случаев заболевания, хотя точно установить их этиологическую роль у пациента в настоящее время сложно.

К редким (3–5%) возбудителям ВБП относятся *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и другие энтеробактерии. В очень редких случаях в качестве этиологических агентов пневмонии выступают *Pseudomonas aeruginosa* (у больных муковисцидозом, бронхоэктазами), *Pneumocystis carinii* (у ВИЧ-инфицированных, пациентов с другими формами иммунодефицита).

Другие возможные этиологические агенты ВБП отличаются от перечисленных выше микроорганизмов по патогенности и другим биологическим свойствам. Бессимптомная колонизация верхних дыхательных путей этими микроорганизмами маловероятна.

## Диагностика ВБП

**Рентгенография органов грудной клетки** — наиболее важное диагностическое исследование, так как изменения на рентгенограмме отражают степень тяжести заболевания (распространенность инфильтрации, наличие или отсутствие плеврального выпота, полости деструкции) и могут в определенной мере служить ориентиром при выборе **антибактериальной терапии (АБТ)**.

С момента установления клинико-рентгенологического диагноза ВБП необходима **этиологическая диагностика** заболевания — бактериологическое исследование мокроты.

Для диагностики ВБП, вызванной атипичными микроорганизмами, применяют серологические методы и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР используют для обнаружения таких возбудителей, как *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, однако место ПЦР в диагностике окончательно не определено и этот метод не может быть рекомендован для широкой клинической практики. Для обнаружения легионеллезной инфекции существует иммуноферментный тест, при котором в моче определяется растворимый антиген *L. pneumophila* (1-го серотипа), однако в нашей стране использование подобных методов экспресс-диагностики не вышло за рамки отдельных клинических центров.

Одним из новых методов диагностики служит определение в крови уровня **прокальцитонина** (предшественник гормона кальцитонина). Уровень прокальцитонина повышается при бактериальных инфекциях, что позволяет судить о наличии или отсутствии бактериальной инфекции.

Важно учитывать, что никакие диагностические исследования не должны быть причиной для задержки с началом АБТ.

### Оценка тяжести ВБП

Для правильного ведения пациентов с ВБП особое значение имеет определение степени тяжести заболевания. В мире распространена шкала PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), предполагающая определение 20 клинических и лабораторных параметров, на основании которой устанавливается индекс тяжести пневмонии. Также используются прогностические шкалы CURB-65/CRB-65 (модифицированная шкала Британского торакального общества), включающие соответственно 5 или 4 параметра (нарушение сознания, азот мочевины крови, частота дыхания, артериальное давление, возраст). Выделяют нетяжелые и тяжелые формы ВБП, а также затяжное течение заболевания.

### Затяжное течение ВБП

О затяжном течении ВБП (медленно разрешающейся ВБП) следует говорить, если

через 4 нед от начала заболевания на фоне улучшения клинической картины не удастся достичь полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких. С другой стороны, под затяжным течением пневмонии следует понимать ситуации, при которых через 4 нед от начала заболевания на фоне положительной клинико-рентгенологической динамики (или тенденции к ней) остаются такие признаки, как непродуктивный кашель, субфебрильная температура, астенический синдром, усиление легочного рисунка при рентгенологическом исследовании.

Достаточно трудно провести четкую грань между естественным процессом реконвалесценции и затяжным течением ВБП. В подобной клинической ситуации следует, прежде всего, установить возможные **факторы риска затяжного течения ВБП**:

- пожилой возраст;
- тяжелое течение ВБП;
- наличие сопутствующих тяжелых заболеваний внутренних органов;
- хронический алкоголизм;
- курение;
- клиническая неэффективность проводимой терапии;
- вторичная бактериемия.

Особое внимание следует уделить возможной антибиотикорезистентности возбудителя, как одной из причин медленного разрешения ВБП.

### Антибиотикорезистентность

Несмотря на применение современных антибактериальных препаратов, отмечается устойчивая тенденция к увеличению смертности от ВБП, сохраняется высокая частота тяжелых и затяжных форм, а также осложненных ВБП. Причиной данного факта является быстрое формирование резистентности к антибиотикам у возбудителей пневмоний.

Наиболее остро стоит проблема резистентности возбудителей пневмоний к препаратам выбора. Настораживает распространение пенициллин-резистентных штаммов пневмококков и стрептококков: частота выделения пенициллин-резистентных штаммов *S. pneumoniae* в различных странах ко-

леблется от 4 до 48%, в нашей стране она составляет 5–12%. Отмечается увеличение резистентности *H. influenzae* к ампициллину. Частота резистентности к макролидам у стрептококков группы А в большинстве стран составляет меньше 5%. При этом в ряде работ была показана зависимость резистентности к определенным антибиотикам от уровня их потребления.

По данным исследования, проведенного в г. Москве в 2000–2001 годах, доля штаммов *S. pneumoniae* с промежуточной чувствительностью к пенициллину (минимальная подавляющая концентрация 0,12–1 мкг/мл) составляет 10%. По данным многоцентрового исследования ПеГАС-1, проведенного в различных регионах России в 2000–2001 годах, резистентность *S. pneumoniae* к пенициллину составила 9% (в том числе 7% – умеренно резистентные штаммы). Устойчивость пневмококков к пенициллину связана не с продукцией β-лактамаз, а с модификацией мишени для антибиотика в микробной клетке – пенициллинсвязывающих белков, поэтому ингибитор-защищенные пенициллины в отношении этих пневмококков также неактивны.

Устойчивость пневмококков к пенициллину обычно ассоциируется с устойчивостью к цефалоспорином I–II поколений, макролидам, тетрациклином, ко-тримоксазолу, но при этом сохраняют активность цефалоспорины III–IV поколений, карбапенемы, новые фторхинолоны.

Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин) характеризуются низкой природной антипневмококковой активностью (риск клинического и бактериологического неуспеха лечения), а в последние годы отмечено увеличение доли резистентных штаммов (устойчивость к офлоксацину около 10%). Новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) обладают более высокой природной активностью против пневмококков, клинически значимой резистентности *S. pneumoniae* к этим препаратам не выявляется.

Высокой антипневмококковой активностью и клинической эффективностью при пневмококковых пневмониях обладают мак-

ролиды и линкозамиды. Однако устойчивость к ним часто ассоциируется с устойчивостью к пенициллину. Распространенность устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам в нашей стране невысока (в пределах 10%). Между 14- и 15-членными макролидами (эритромицин, рокситромицин, кларитромицин, азитромицин) наблюдают полную перекрестную резистентность, при этом часть штаммов пневмококков могут сохранять чувствительность к 16-членным макролидам (спирамицин, мидекамицин) и линкозамидам. Не выявлено штаммов пневмококка, устойчивых к кетолидам (телитромицину). В то же время отмечается более высокий уровень устойчивости пневмококков к тетрациклином (27–36%) и ко-тримоксазолу (22–32%).

Еще распространенную в России практику широкого использования аминогликозидов (гентамицин и др.) для лечения ВБП следует признать ошибочной, так как они неактивны в отношении пневмококка и атипичных возбудителей.

### Продолжительность АБТ

Первоначальная оценка эффективности АБТ должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности АБТ в эти сроки являются нормализация температуры тела, уменьшение интоксикации и одышки. Окончательно эффективность АБТ в смысле клинического улучшения, в соответствии с рекомендациями Европейского руководства по клинической оценке противомикробных лекарственных средств (1996 г.), должна оцениваться не ранее 5 сут после начала АБТ. Однако оптимальная продолжительность АБТ при ВБП остается неизвестной, обычно она варьирует от 7 до 21 сут в зависимости от тяжести заболевания и вида возбудителя (к этому времени в большинстве случаев нормализуются рутинные лабораторные и инструментальные показатели).

По данным проведенных рандомизированных исследований появилась возможность регулировать длительность АБТ у больных ВБП в зависимости от уровня в крови прокальцитонина. Уровень прокальцитонина <0,1 мкг/л предполагает отсутствие бактери-

альной инфекции и служит критерием для прекращения АБТ, уровень прокальцитонина  $>0,5$  мкг/л достоверно свидетельствует о высокой вероятности бактериальной инфекции и необходимости АБТ. Было доказано, что применение прокальцитонинового теста значительно снижает потребность в антибиотиках, в основном за счет сокращения длительности АБТ.

### Нарушения в иммунной системе

Как известно, антибактериальные препараты, особенно применяемые бесконтрольно и в неадекватных дозах, оказывают негативное влияние на иммунный статус. У больных ВБП отмечаются нарушения в иммунной системе различной степени выраженности: снижение содержания Т-лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса, дефицит иммуноглобулинов (Ig) класса А, активация фагоцитоза и повышение уровня IgM, повышение концентраций провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 и интерферона- $\gamma$ .

При вялотекущих, рецидивирующих, плохо поддающихся АБТ заболеваниях целесообразно включение в комплексную терапию иммуномодуляторов, оказывающих сложное и многогранное действие на иммунную систему, конечным эффектом которого становится элиминация патогена и восстановление целостности поврежденной ткани. При этом закономерной динамикой иммунного статуса у больных ВБП становится увеличение содержания Т-лимфоцитов (прежде всего Т-хелперов), повышение уровня IgA, снижение уровней провоспалительных цитокинов и повышение выработки интерлейкина-4 (противовоспалительного цитокина). Учитывая это, оправдано применение препаратов, стимулирующих иммунологическую реактивность и тем самым повышающих эффективность АБТ.

### Рекомендуемая литература

Авдеев С.Н. Осложнения внебольничной пневмонии // Пневмония / Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И., Чернеховской Н.Е. М., 2002. С. 134–181.

Загидуллин Ш.З. Оптимизация антибиотикотерапии внебольничной пневмонии с исследованием иммунологических параметров // Материалы 14-го Национального конгресса Российского респираторного общества. М., 2004. С. 63.

Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И. М., 2005.

Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и др. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. № 3. С. 267–277.

Навашин С.М., Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых // Клиническая фармакология и терапия. 1999. № 1. С. 41–50.

Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. Смоленск, 2003.

American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 163. P. 1730–1754.

Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults // *Clin. Infect. Dis.* 2000. V. 31. P. 347–382.

British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. 2004 update // [www.brit-thoracic.org.uk](http://www.brit-thoracic.org.uk)

Christ-Crain M., Stolz D., Bingisser R. et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. A randomized trial // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. V. 174. P. 84–93.

Rello J., Catalan M., Diaz E. et al. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia // *Intensive Care Med.* 2002. V. 28. P. 1030–1035.