Т. А. Карапетян, Н. В. Доршакова

ОСОБЕННОСТИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ В КАРЕЛИИ

ГОУ ВПО Петрозаводский государственный университет

Пневмония как заболевание известна еще со времен Гипократа, тем не менее, и до нынешнего дня она остается распространенной патологией, поражающей различные возрастные группы населения [1, 2, 3]. В пяти европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) ежегодно диагностируется более 3 млн, а в США — до 6 млн случаев внебольничной пневмонии (ВП), что подтверждается результатами специальных эпидемиологических исследований, из которых следует, что на 1 тыс. взрослых приходится от 5–8 до 16 человек, переносящих данное заболевание. Согласно официальной статистике, в России в 2003 г. среди лиц в возрасте 18 лет и старше показатель заболеваемости ВП составил 4,1‰. Сходным с федеральными данными оказывается показатель заболеваемости и в отдельных регионах страны: в Татарстане (2004 г.) — 2,8‰, в Свердловской области (2004 г.) — 3,5‰, в Санкт-Петербурге (2003 г.) — 2,96‰. Однако, согласно расчетам, истинная заболеваемость ВП составляет не менее 14–15‰. Общее число больных ежегодно в нашей стране превышает 1,5 млн человек, причем более чем в 60% случаев заболевание своевременно не диагностируется и соответствующее лечение не проводится [4]. Не имеет тенденции к снижению и достаточно высокая смертность от ВП: к настоящему времени она занимает шестое место в США и четвертое — в странах Европейского союза среди смертности от других причин, а среди инфекционных болезней — первое место. По данным Американского торакального общества, в США смертность от ВП достигает 18–20%; Европейское респираторное общество приводит цифры в пределах 10%. В России показатель смертности от ВП колеблется в зависимости от региона: в Татарстане (2002 г.) — 23,0 случая, в Санкт-Петербурге (2003 г.) — 34,4 случая, в Екатеринбурге (2000–2004 гг.) — 35,8–39,9 случая на 100 тыс. населения в год. В 2003 г. по данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ в нашей стране от пневмонии умерло 44 438 человек, что составило 31,0 случай на 100 тыс. населения.

Наибольшую остроту и актуальность проблема ВП приобретает в геронтологии [5, 6], так как к развитию этой патологии у стариков предрасполагают многие факторы, и, прежде всего, морфологические и функциональные особенности, обозначаемые как «сенильное легкое». Так, если заболеваемость ВП среди всех возрастных групп в развитых странах составляет 3–6‰, то у пожилых лиц она превышает 30‰ и колеблется от 30 до 55,6 случаев на 1 тыс. населения в год. По оценкам разных авторов, больные в возрасте от 40 до 59 лет составляют 38,4–55,7% заболевших ВП, старше 60 лет — 31–60%. За рубежом среднее число койко-дней у пациентов в возрасте более 60 лет равняется двадцати одному. Летальность среди этого контингента больных может достигать 15–40%, а при осложнении бактериемией — 50%. Причиной такой ситуации является высокий риск развития серьезных осложнений вследствие наличия сопутствующей патологии, инволютивных процессов в органах и тканях, ослабления иммунной

защиты, угнетения кашлевого рефлекса, нарушения мукоцилиарного клиренса, изменения микробной флоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам у пожилых лиц [7].

Согласно официальной статистике, в Республике Карелия за последние 13 лет заболеваемость ВП возросла с 5 до 15 человек на 1 тыс. взрослого населения в год, продолжительность лечения в стационаре увеличилась с 14 до 20,4 койко/дня, а летальность — с 1 до 7,5%, поэтому при стабильно отрицательном естественном приросте и постарении населения проблема ВП, включая ее эффективную специфическую профилактику, приобретает в регионе особую актуальность.

Целью нашей работы было изучение бактериальной этиологии внебольничного воспаления легких в разных возрастных группах населения Карелии.

Методы. В исследование с 1999 по 2005 гг. было включено 898 больных ВП, родившихся и постоянно или длительно (более 15 лет) проживающих в регионе: 562 (62,6%) мужчин и 336 (37,4%) женщин. В 8 случаях (0,9%) заболевание имело летальный исход. Среди заболевших были лица из различных возрастных групп: от 16 до 29 лет — 220 человек (24,5%); от 30 до 44 лет — 234 человека (26,1%); от 45 до 59 лет — 240 человек (26,7%); от 60 до 74 лет — 151 человек (16,8%); от 75 до 89 лет — 53 человека (5,9%).

Диагностика патологии проводилась в соответствии с требованиями стандарта медицинской помощи больным пневмонией, формулярной системы и национальных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых, подготовленных группой российских экспертов [4].

Всем 898 больным ВП проводили исследование мокроты, при сборе которой учитывались рекомендации, разработанные Л. А. Вишняковой и соавторами [8]. Бактериологическому исследованию подлежали образцы экспекторированной мокроты, в полной мере отвечающей цитологическим критериям принадлежности к этому биологическому субстрату: содержат не более 10 эпителиальных клеток и не менее 25 полиморфноядерных лейкоцитов при просмотре не менее 10 полей зрения при увеличении $\times 100$. Выращивание происходило на средах, состав которых охватывает питательные потребности наиболее распространенных бактерий-возбудителей пневмонии. Диагностически значимым было выделение микроорганизмов в количестве более 10^5 колониеобразующих единиц на мл.

При статистической обработке вычислялись частота случаев и доля (%) от общего числа случаев.

Результаты исследования и их обсуждение. При бактериологическом анализе мокроты в 384 (42,8%) случаях, по различным причинам, нам не удалось получить его результатов. В 31 (3,5%) образце были обнаружены микроорганизмы, для которых не характерна способность вызывать воспаление легочной ткани (*S. viridans*, *S. faecalis* и *Candida albicans*), а их выделение скорее свидетельствует о контаминации материала флорой верхних дыхательных путей, а не об этиологической значимости. В оставшихся 483 (53,8%) случаях микробный спектр распределялся следующим образом: *S. pneumoniae* — 279 (57,8%); *S. aureus* — 46 (9,5%); *K. pneumoniae* — 24 (5,0%); *E. cloacae* — 21 (4,3%); *E. coli* — 21 (4,3%); *P. mirabilis* — 20 (4,1%); *C. freundii* — 13 (2,7%); *H. influenzae* — 12 (2,5%); *P. aeruginosa* — 8 (1,7%); смешанная флора — 39 (8,1%).

Согласно полученным нами результатам исследования мокроты больных амбулаторной пневмонией, можно считать, что наиболее частым бактериальным возбудителем воспалительного процесса в легких в условиях Карелии является *S. pneumoniae*. Возможной причиной такой ситуации является широкая распространенность пневмококконосительства в регионе, продемонстрированная в предыдущих исследованиях [9]. Вто-

рое и третье место среди возбудителей пневмонии занимают *S. aureus* и *K. pneumoniae*, которые не относятся к числу частых этиологических агентов заболевания [10]. Вероятнее всего на ранжирование возбудителей воспаления легких повлиял тот факт, что проведение определения «атипичных» микроорганизмов в силу объективных трудностей (сложность культивирования, отсутствие однозначных стандартов интерпретации результатов и пр.) не выполнялось.

Выяснить этиологию ВП (мы исключили из анализа больных, при культуральном исследовании мокроты которых были выделены микроорганизмы, не способные приводить к развитию воспаления легких) нам удалось у 123 больных в возрастной группе от 16 до 29 лет; у 130 пациентов в возрасте от 30 до 44 лет; у 131 больного в возрастной группе от 45 до 59 лет; у 75 пациентов в возрасте от 60 до 74 лет и у 24 больных в возрастной группе от 75 до 89 лет, что составило соответственно 55,9; 55,6; 54,6; 49,7 и 45,3% больных лиц данного возраста. Таким образом, этиологию заболевания реже определяли у пожилых пациентов, что может быть связано, в том числе, с возрастным снижением кашлевого рефлекса и менее точным соблюдением ими правил сбора мокроты для бактериологического анализа. Согласно данным Л. И. Дворецкого (2003 г.), негативные результаты исследования мокроты у этой категории больных достигают 70%, что не противоречит нашему исследованию.

При ранжировании выявленных в ходе исследования возбудителей ВП для пациентов разных возрастных групп оказалось, что *S. pneumoniae* доминирует как этиологический агент воспаления легких во всех группах больных (табл. 1). Однако со старением наблюдается постепенное уменьшение доли лиц, у которых он является причиной развития заболевания: с 70,7 до 25,5% у пациентов в возрасте 16–29 лет и 75–89 лет соответственно. Этот процесс происходит при одновременном увеличении этиологической значимости *S. aureus* и микроорганизмов группы *Enterobacteriaceae*: если у молодых пациентов (16–29 лет) они вызывали 8,1 и 14,0% случаев заболевания, то у пожилых больных (75–89 лет) — уже 20,8 и 29,2% соответственно, причем в последней группе пациентов энтеробактерии в совокупности даже опередили *S. pneumoniae*. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, указывающих на уменьшение этиологической роли пневмококка у больных ВП старше 60 лет в пользу условно-патогенной флоры и *S. aureus*, что связано с колонизацией ими ротоглотки у пожилых лиц, угнетением нормального бактериального пейзажа вследствие частых курсов антибактериальной терапии (способствует и увеличению колонизации резистентными микроорганизмами); повышенным риском аспирации из-за вызванных различными заболеваниями нарушений глотания; ослаблением защитных механизмов респираторного тракта вследствие ксеростомии; неадекватным иммунным ответом (нарушением функций нейтрофилов, дефицитом Т-лимфоцитов, угнетением продукции В-клеток и специфических антител, а также ряда цитокинов) [5, 7].

Знание эпидемиологической ситуации нередко позволяет с достаточно большой вероятностью предполагать возбудителя ВП и рационально подбирать антибактериальные препараты для ее эмпирического лечения, что положительно влияет на прогноз заболевания. Известно, что пневмококк наиболее часто вызывает развитие ВП в зимний период года и в начале весны, легионелла — в конце лета и осенью, золотистый стафилококк — после эпидемии гриппа и т. д.

Мы проанализировали распределение случаев внебольничного воспаления легких, вызванных определенным возбудителем посезонно на протяжении семилетнего периода (1999–2005 гг.) для выявления существующих закономерностей. Для большинства микроорганизмов таковых нами обнаружено не было, однако для ВП, обусловленной

Таблица 1. Структура этиологии внебольничной пневмонии в зависимости от возраста пациентов

Возраст больных, лет	Количество случаев пневмонии, вызванных возбудителем в соответствующей возрастной группе (к числу лиц с выявленным этиологически значимым возбудителем пневмонии в этой возрастной группе)																						
	S. pneumoniae		E. cloacae		S. aureus		Смешанная флора		K. pneumoniae		C. freundii		H. influenzae		P. aeruginosa		E. coli		P. mirabilis				
	абс. знач., п	%	абс. знач., п	%	абс. знач., п	%	абс. знач., п	%	абс. знач., п	%	абс. знач., п	%	абс. знач., п	%	абс. знач., п	%	абс. знач., п	%	абс. знач., п	%			
16-29 лет	87	70,7	1	0,8	10	8,1	7	5,7	4	3,3	4	3,3	—	2	1,6	4	3,3	4	3,3	123	100		
30-44 лет	79	60,8	2	1,5	10	7,7	9	6,9	8	6,2	6	4,6	3	2,3	2,3	6	4,6	4	3,1	130	100		
45-59 лет	73	55,7	13	9,9	12	9,2	11	8,4	8	6,1	—	—	—	—	—	1	0,8	7	5,3	131	100		
60-74 лет	34	45,3	3	4,0	9	12,0	8	10,7	3	4,0	2	2,7	3	4,0	1	1,3	8	10,7	4	5,3	75	100	
75-89 лет	6	25,0	2	8,3	5	20,8	4	16,7	1	4,2	1	4,2	—	—	—	2	8,3	2	8,3	1	4,2	24	100
Всего	279	100	21	100	46	100	39	100	24	100	13	100	12	100	8	100	21	100	20	100	483	100	

Таблица 2. Распределение случаев внебольничной пневмонии, вызванных *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *H. influenzae* по месяцам года в период с 1999 по 2005 гг.

Сезон года		Количество случаев пневмонии, вызванной					
		<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. aureus</i>		<i>H. influenzae</i>	
		абс. значения, n	%	абс. значения, n	%	абс. значения, n	%
Зима	декабрь	44	15,8	3	6,5	–	–
	январь	50	17,9	7	15,2	–	–
	февраль	54	19,4	15	32,6	–	–
Весна	март	32	11,5	16	34,8	4	33,3
	апрель	10	3,6	1	2,2	–	–
	май	10	3,6	1	2,2	–	–
Лето	июнь	7	2,5	–	–	–	–
	июль	4	1,4	–	–	–	–
	август	7	2,5	1	2,2	–	–
Осень	сентябрь	7	2,5	–	–	–	–
	октябрь	21	7,5	–	–	5	41,7
	ноябрь	33	11,8	2	4,3	3	25,0
ИТОГО		279	100	46	100	12	100

S. pneumoniae, *S. aureus* и *H. influenzae* наблюдались определенные тенденции (табл. 2).

Оказалось, что *S. pneumoniae* с 1999 по 2005 гг. чаще вызывал развитие ВП в декабре, январе, феврале, марте, октябре и ноябре, а в остальные месяцы года ситуация существенно не различалась и была стабильной: 4–10 случаев патологии в месяц. Полученные данные демонстрируют наличие пиков заболеваемости пневмококковым воспалением легких в холодное и переходное (осень-зима и зима-весна) для Карелии время года.

S. aureus в течение 7 лет приводил к развитию ВП в январе, феврале и марте, практически не вызывая возникновения патологии в другие месяцы года. Таким образом, можно предположить, что случаи стафилококковой ВП в Карелии в основном связаны с эпидемическими процессами: в республике за период проведения исследования эпидемии гриппа 4 года из 7 лет фиксировались в периоды с января по март.

Хотя к частым возбудителям вторичной постгриппозной бактериальной пневмонии относятся не только *S. aureus*, но и *S. pneumoniae*, и *H. influenzae*, однако исследованиями J. J. Теаног (2005 г.) продемонстрировано, что когда уровень выявления этих патогенов сравнивается в год эпидемии гриппа с годом, когда таковая отсутствует, то значимо увеличивается только этиологическая роль первого микроорганизма: до 19 против 6%. Учитывая обнаруженную закономерность, противогриппозная вакцинация выступает не только как способ профилактики инфлюэнцы, но и как превентивная мера по отношению к возможному амбулаторному воспалению легких стафилококковой природы.

H. influenzae на протяжении проведения исследования вызывала пики развития ВП в марте, октябре и ноябре и не регистрировалась как возбудитель заболевания вообще в остальное время года. Незначительная этиологическая роль гемофильной палочки в развитии воспаления легких согласуется с результатами предыдущих исследований в Карелии [9], демонстрирующими, что этот микроорганизм не является типичным для микробного регионального пейзажа. Регистрируемые весенне-осенние подъемы заболеваемости ВП, вызванные палочкой Афанасьева-Пфейфера, вероятно, связаны с сезонными обострениями ХОБЛ, и, прежде всего, хронического обструктивного бронхита, так как данный респираторный патоген входит в триаду бактерий, наиболее часто ответственных за микробное обострение заболевания.

Таким образом, изучение этиологии ВП, проведенное с 1999 по 2005 гг. по бактериологическому исследованию мокроты у 898 больных — постоянных жителей Карелии в возрасте от 16 до 89 лет, продемонстрировало ведущую роль *S. pneumoniae* в развитии заболевания во всех возрастных группах пациентов. Однако при старении (с 16–29 до 75–89 лет) происходило уменьшение доли лиц, у которых пневмококк приводил к развитию ВП (с 70,7% до 25,0%) при одновременном увеличении этиологической значимости *S. aureus* (с 8,1 до 20,8%) и микроорганизмов группы *Enterobacteriaceae* (с 14,0 до 29,2%). Анализ распределения случаев ВП, вызванных определенным возбудителем сезонно на протяжении семилетнего периода продемонстрировал, что *S. pneumoniae* чаще приводил к развитию ВП в холодное и переходное (осень-зима и зима-весна) для Карелии время года; *S. aureus* вызывал заболевание в период эпидемий гриппа, а регистрируемые весенне-осенние подъемы ВП, обусловленные *H. influenzae*, связаны с сезонами обострения ХОБЛ.

Обнаруженные особенности этиологии ВП в Карелии должны учитываться и отражаться на тактике лечения. В соответствии с современными рекомендациями по эмпирической терапии заболевания в амбулаторных условиях в качестве препаратов выбора у лиц до 60 лет без сопутствующей патологии назначаются амоксициллин или макролиды с улучшенными фармакологическими свойствами; у лиц старше 60 лет и/или с сопутствующими заболеваниями — амоксициллин/клавуланат или цефуроксим аксетил, а в качестве альтернативных препаратов — респираторные фторхинолоны. Согласно полученным нами данным, среди рекомендуемых для эмпирического лечения ВП препаратов у молодых больных в Карелии предпочтение будут иметь респираторные фторхинолоны, так как у них высокая антипневмококковая и антистафилококковая активность сочетается с эффективностью против большинства представителей семейства *Enterobacteriaceae*, в то время как макролидные антибиотики в ее практически лишены, а амоксициллин действует лишь на ограниченное число микроорганизмов этой группы. По этим же причинам у страдающих ВП пожилых жителей Карелии респираторные фторхинолоны также будут эффективны, и могут применяться цефуроксим аксетил и амоксициллин/клавуланат.

Однако необходимо помнить, что оптимизация антибактериальной терапии ВП не отвергает важность ее профилактики, проблема которой по-прежнему стоит достаточно остро, особенно среди групп риска, к числу которых относятся лица пожилого и старческого возраста. В настоящее время с этой целью используются пневмококковая и гриппозная вакцины. Целесообразность применения 23-валентной пневмококковой вакцины («Пневмо-23») объясняется тем, что *S. pneumoniae* остается ведущим возбудителем ВП у пожилых и, несмотря на доступность эффективной антибактериальной терапии, обуславливает высокие показатели заболеваемости и смертности. В состав «Пневмо-23» входят штаммы микроорганизма, ассоциируемые некоторыми авторами с повышенной летальностью в случае развития вызванных ими заболеваний, а также чаще демонстрирующие антибиотикорезистентность. Согласно рекомендациям Комитета советников по иммунизационной практике, вакцинация показана лицам старше 65 лет без иммунодефицита, а в случае наличия серьезных сопутствующих заболеваний (застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, ХОБЛ и др.) — и в более молодом возрасте. Так как среди многочисленных осложнений гриппа особое клиническое и прогностическое значение имеет ВП (течение гриппа А осложняется ею в 5–38% случаев, а гриппа В — в 10% случаев), то противогриппозная вакцинация дает возможность минимизировать частоту развития заболевания, а значит и возможной госпитализации и летальных исходов. Успешное использование системных иммуномодуляторов вакцин-

ного типа (Бронховаксом, Бронхомунал, Рибомунил), содержащих фрагменты распространенных респираторных патогенов, включая *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, а также *K. pneumoniae* и *S. aureus* при профилактике инфекций верхних дыхательных путей, заставляет обратить внимание на эту группу препаратов и для предотвращения ВП [11]. Применение этих средств сопровождается увеличением активности макрофагов и лейкоцитов, повышением уровня секреторного и сывороточного IgA, а также IgG и М, и, что представляется очень важным, — продукцией антител соответствующей антигенной специфичности. При этом отмечается уменьшение частоты возникновения, длительности и тяжести течения острых и обострения хронических бронхолегочных заболеваний, а также снижение потребности в антибактериальных препаратах, используемых для их терапии. Обнаруженное нами увеличение частоты заболеваемости пневмококковой, стафилококковой и вызванной гемофильной палочкой ВП в Карелии с октября по март, а также большая роль представителей семейства *Enterobacteriaceae* в этиологии заболевания у лиц пожилого возраста позволяет обосновать использование этих препаратов для профилактики заболевания, прежде всего в виде курсового применения.

Литература

1. Вудхед М. и др. Клиническое руководство по ведению больных с инфекциями нижних отделов дыхательных путей // Пульмонология. 2006. № 3. С. 14–61.
2. Сильвестров В. П. История изучения пневмонии // Тер. арх. 2000. № 3. С. 32–35.
3. Чучалин А. Г., Синапальников А. И., Страчунский Л. С. Пневмония. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 464 с.
4. Чучалин А. Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей) // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2003. № 5. С. 198–224.
5. Дворецкий Л. И. Пневмонии в пожилом и старческом возрасте: диагностика и лечение // Consilium medicum. 2003. Т. 5, № 12. С. 691–695.
6. Яковлев С. В. Лечение инфекций нижних дыхательных путей у больных пожилого возраста // Тер. арх. 1997. № 12. С. 57–66.
7. Ноников В. Е., Зубков М. Н., Гугицидзе Е. Н. Этиология острой пневмонии у лиц пожилого и старческого возраста // Тер. арх. 1990. № 3. С. 30–34.
8. Вишнякова Л. А., Герасимова М. В., Фаустова М. Е. Микробиологические критерии этиологической значимости бактерий и применение их при изучении этиопатогенеза НЗЛ // Проблемы пульмонологии. 1982. Вып. 9. С. 47–51.
9. Доршакова Н. В. Качество окружающей среды и здоровье человека в условиях Карелии. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 1997. 204 с.
10. Зубков М. Н. Этиология и патогенез внебольничных пневмоний у взрослых // Пульмонология. 2006. № 4. С. 53–60.
11. Сенцова Т. В. Иммуномодуляторы в общей врачебной практике // Consilium medicum. 2006. Т. 10, № 8. С. 25–30.

Статья поступила в редакцию 21 декабря 2009 г.