

© В.А.Батурин, Е.В.Щетинин, 2006
УДК 616.24-002:616-036.2:362.11

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

В.А.Батурин, Е.В.Щетинин

Ставропольская государственная медицинская академия

В последние годы опубликован ряд международных и национальных рекомендаций, направленных на оптимизацию фармакотерапии инфекционных заболеваний, в том числе респираторного тракта, и выполняющих функцию своеобразного «стандарта» оказания медицинской помощи [6,7,8,13]. Вместе с тем использовать зарубежные данные для разработки отечественных и, тем более, региональных рекомендаций не всегда возможно так как существует высокая вероятность колебаний резистентности в разных странах, а также в регионах России [2,9,16]. Это диктует необходимость учета региональных особенностей состава возбудителей, изучение их резистентности к антибактериальным средствам. В связи с этим, представлялось интересным с использованием современных бактериологических методов оценить состав выделяемых микроорганизмов и их чувствительность к противомикробным препаратам при инфекционных заболеваниях респираторного тракта и, в частности, при внебольничных пневмониях в амбулаторной практике и в стационарах г. Ставрополя и Ставропольского края.

Материал и методы. Всего обследован 2901 пациент с диагнозом внебольничная пневмония. Диагноз бактериологически был подтвержден у 1680 больных, изучено 2142 штамма микроорганизмов. Получение, сбор и транспортировка патологического биологического материала от пациентов, посев первичного материала, выделение чистой культуры микроорганизмов и определение чувствительности к противомикробным препаратам (ПМП) производились в соответствии с установленными правилами [3,4,14,15]. Кроме того, в первые же сутки клинический материал исследовался методом прямой иммунофлюоресценции с использованием антимикоплазменных антител. При поло-

жительном результате материал от пациента подвергался дальнейшему исследованию с помощью разработанных нами и предложенных к производству *тест-систем* для выделения и определения чувствительности к ПМП *Mycoplasma pneumoniae*. Метод позволяет в сроки от 24 до 72 часов получить результат по оценке резистентности респираторных микоплазм к эритромицину, кларитромицину, азитромицину, тетрациклину, доксициклину, ципрофлоксацину, офлоксацину с использованием значений МПК и фармакокинетических/фармакодинамических характеристик препаратов. Для проведения бактериологических исследований использовались расходные материалы производства «Becton Dickinson», США; «Sigma», США; «bioMerieux», Франция; «COPAN», Италия; «Аквапаст», Россия; «Ниармедик плюс», Россия; НПО «Иммунотекс», Россия, ООО «ЦКФФ», Россия.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, реализованных в пакете программы Excel для Windows XP (Microsoft Co). Для оценки достоверности различий в связанных выборках применялся критерий Фишера. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. В амбулаторной практике у пациентов всех поликлиник основными возбудителями внебольничных пневмоний (ВП) идентифицированы *Streptococcus pneumoniae*, которые выявлены практически у половины пациентов (табл. 1). *Mycoplasma pneumoniae* выделены из мокроты каждого третьего обследованного. Важно, что с возрастом увеличивается доля пневмококков, гемофильных палочек и различных представителей семейства Enterobacteriaceae, а роль *M. pneumoniae* значительно снижается. Вместе с тем даже у пациентов старше 35 лет микоплазмы занимают сущест-

Таблица 1

Структура возбудителей внебольничных пневмоний в поликлиниках г.Ставрополя, в том числе в зависимости от возраста пациентов (% от общего числа выделенных штаммов)

Возбудители	ВП всего n-1007	Пациенты до 35 лет n-424	Пациенты 36-60 лет n-383	Пациенты 60 лет n-200
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	40%	28,8%	50,7%*	45%*
<i>Staphylococcus spp.</i>	3,3%	2,3%	3,1%	7%*
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,2%	0%	2,1%*	8%**
<i>H. influenzae</i>	5%	3,8%	5,6%	7%*
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	14,4%	9%	15,5%*	28%**
<i>Pseudomonas spp</i>	0,6%	0%	0,5%*	2%*
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	34,5%	56,1%*	22,5%*	3%**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с данными, полученными в группе пациентов до 35 лет.

венную долю в общей структуре возбудителей, что требует обязательного микробиологического мониторинга для выбора ПМП.

Распределение возбудителей инфекций нижних отделов респираторного тракта в зависимости от направившего учреждения г. Ставрополя представлено в таблице 2. Установлено, что особых отличий в структуре выделенных микроорганизмов у больных одного возраста из различных стационаров нет. Обращает внимание большая доля *Mycoplasma pneumoniae*, а также меньшее число энтеробактерий и пневмококков, высеваемых из мокроты детей. Как в городских больницах г. Ставрополя, так и центральных районных больницах преобладают в качестве возбудителей пневмококки и представители *Enterobacteriaceae spp.* По 10-15% приходится на долю микоплазм.

Так же, как и в амбулаторной практике, возраст госпитализированных пациентов играет существенную роль в выделении из мокроты в клинически значимом титре (10^5 КОЕ/мл) отдельных микроорганизмов. С увеличением возраста больных

снижается доля *Mycoplasma pneumoniae*, но увеличивается число выделяемых штаммов гемофильных палочек, *Enterobacteriaceae spp.* и *Enterococcus faecalis*. Интересно, что общая доля грамположительных кокков увеличивается с возрастом пациентов: с 40% у больных до 35 лет, до 55% у тех, кто старше 60 лет.

Изучение 500 историй болезни больных (300 взрослых и 200 детей до 18 лет) и анализ выделенных микроорганизмов показал, что доля различных возбудителей в общей структуре ВП зависит от наличия в анамнезе пациентов применения тех или иных ПМП до обращения к врачу или поступления в стационар и прохождения бактериологического обследования. В большинстве случаев препараты использовались в амбулаторной практике. Обращение к врачу или госпитализация были связаны с отсутствием существенного эффекта от лечения, либо с тяжелым состоянием больного. Важно, что предварительное использование антибиотиков значительно изменяло состав выделяемых микроорганизмов (табл. 3).

Таблица 2

Структура возбудителей внебольничных пневмоний в различных стационарах Ставропольского края

	СТВ n-358	ДГБ n-150	КДКБ n-180	ПТГ n-219	АЛК n-100	КРГ n-128
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	34,4%	25%	21,7%	47,6%	39%	35,8%
<i>Staphylococcus spp.</i>	9,3%	12,5%	5,5%	5,5%	5%	9,4%
<i>Enterococcus faecalis</i>	7,4%	1,3%	2,8%	3,2%	8%	7,8%
<i>H. influenzae</i>	6,1%	0	0	6,4%	5%	6,3%
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	27,3%	12,5%	18,9%	18,3%	28%	28,1%
<i>Pseudomonas spp.</i>	1,9%	0	0	3,7%	5%	6,3%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	13,6%	48,7%	51,1%	15,3%	10%	6,3%
Средний возраст больных (лет)	61,3	9,5	7,3	54,7	54,5	56,6

СТВ - г.Ставрополь, больницы 2,3; ДГБ - детская городская больница, г. Ставрополь; КДКБ - краевая детская клиническая больница; ПТГ - 2 городская больница г.Пятигорск; АЛК - Александровская ЦРБ; КРГ - Красногвардейская ЦРБ.

Таблица 3

Структура возбудителей ВП в г.Ставрополе в зависимости от лекарственного анамнеза и возраста пациентов (% от общего числа выделенных микроорганизмов)

Возбудители	Дети до 18 лет		Взрослые пациенты	
	ПМП не получали n-110	ПМП получали n-90	ПМП не получали n-165	ПМП получали n-135
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	36,4%	6,7%***	52,1%	12,6%***
<i>Staphylococcus spp.</i>	5,5%	12,2%*	6,1%	13,3%*
<i>Enterococcus faecalis</i>	0,9%	3,3%	1,2%	14,8%***
<i>H. influenzae</i>	0	0	10,9%	0,7%**
<i>Enterobacteriaceae spp</i>	11,8%	22,2%*	12,1%	45,9%***
<i>Pseudomonas spp</i>	0	0	0,6%	3,7%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	45,4%	55,6%	17%	9%

ПМП - противомикробный препарат * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ в сравнении с данными в группе больных, не получавших ПМП.

В частности, предварительное использование ПМП полностью устраняло вероятность обнаружения в мокроте пневмококка и гемофильной палочки, но увеличивало долю энтеробактерий, энтерококков и неферментирующих бактерий. Напротив, у детей и пациентов моложе 35 лет, обратившихся в поликлинику или госпитализированных без предварительного лечения, чаще выделяются пневмококки, гемофильная палочка и микоплазма – на их долю приходится более 80% всех случаев идентифицированных возбудителей. С возрастом количество штаммов *Streptococcus pneumoniae* и *H. influenzae* у таких пациентов только увеличивается. У взрослых пациентов, поступивших в стационары без предварительного использования антибиотиков, основным возбудителем являлся пневмококк, хотя роль микоплазм, энтеробактерий и *H. influenzae* у таких больных также необходимо учитывать при выборе стартовой терапии антибиотиками. Применение до госпитализации ПМП зна-

чительно увеличивало вероятность выделения из мокроты взрослых больных представителей семейства *Enterobacteriaceae spp.* Вместе с тем на долю грамположительных кокков у таких больных пришлось 40% от всех возбудителей.

Чувствительность к ПМП микрофлоры, выделенной из мокроты пациентов с ВП в г. Ставрополе и ЦРБ Ставропольского края, оказалась сходной. Результаты по г. Ставрополю представлены в таблице 4.

Основные возбудители ВП имеют низкий уровень резистентности к ПМП. Штаммы *H. influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* сохраняют высокую чувствительность к аминопеницилинам, в том числе защищенным, и к фторхинолонам. Только 64,5% штаммов пневмококков чувствительны к ко-тримоксазолу.

Различные представители семейства *Enterobacteriaceae* сохраняют высокую чувствительность к защищенным аминопеницилинам, цефалоспо-

Таблица 4

Чувствительность к ПМП основных возбудителей ВП в г.Ставрополе (% чувствительных штаммов)

Препараты	S.p n-789	Ent n-425	St n-147	E.f n-78	H.i n-106	M.p n-20
Амоксициллин	87,1%	9,2%	-	96,4%	94,7%	-
Амоксициллин/клавуланат	87,1%	74,2%	85,1%	96,4%	100%	-
Цефазолин	-	31,7%	85,1%	-	-	-
Цефотаксим	100%	79,2%	85,1%	-	100%	-
Меропенем	100%	95,8%	85,1%	85,7%	100%	-
Гентамицин	-	84,2%	83%	-	-	-
Эритромицин	83,8%	-	74,5%	-	-	80%
Доксициклин	80,7%	55,8%	74,5%	-	79%	90%
Ципрофлоксацин	85,1%+	93,3%	93,6%	-	100%	80%
Ко-тримоксазол	64,5%	51,6%	63,8%	-	-	-

S.p - *Streptococcus pneumoniae*; E.f - *Enterococcus faecalis*; St — *Staphylococcus spp.*; Ent - *Enterobacteriaceae spp.*; M.p - *Mycoplasma pneumoniae*; H. i - *H. influenzae*.

+ - офлоксацин.

ринам II-III поколений, фторхинолонам и гентамицину. MRSA идентифицировано 14,9% штаммов. Причем, к оксациллину оказалось больше резистентных стафилококков, чем к ципрофлоксацину. Штаммы *Mycoplasma pneumoniae* высокочувствительны к макролидам, доксициклину и фторхинолонам, хотя наши данные о резистентности микоплазм дают основание говорить об обязательном определении чувствительности данного возбудителя к ПМП.

Таким образом, состав возбудителей ВП во многом зависит от возраста пациентов, этапа оказания медицинской помощи и антибактериального анамнеза. Выделяемые микроорганизмы имеют низкую резистентность к основным ПМП, используемым в амбулаторной практике и стационарах Ставропольского края. Вместе с тем высокая доля *M.pneumoniae* у молодых пациентов, а у больных с предварительным использованием антибиотика - представителей семейства энтеробактерий с определенным профилем резистентности, делает обязательным проведение бактериологического исследования мокроты. Это важно для коррекции проводимой терапии у пациентов, которые проходят диагностику из-за неэффективности предварительного применения ПМП. Таких больных не менее трети от общего числа обследованных.

Разработанная нами диагностическая тест-система позволяет уже в первые сутки выявлять жизнеспособные формы *M. pneumoniae*, которые, с одной стороны, относятся к группе облигатных патогенов, а значит, требуют назначения терапии [5,10], с другой стороны, уже в первые сутки у врача появляется возможность назначать специфическую и обоснованную терапию. Полученные результаты дают возможность оценить уровень резистентности возбудителя к ПМП, а значит прогнозировать случаи неэффективности терапии в масштабах региона. Статистический анализ заболеваемости в Ставропольском крае за 2004 год констатировал более 500000 случаев инфекций органов дыхания у пациентов до 40 лет [1]. В среднем у таких больных, по результатам наших исследований, микоплазмы выделялись в 20% случаев (у детей и подростков до 45%). Если выявленную нами резистентность к одному или нескольким ПМП (у 40% выделенных штаммов респираторных микоплазм) экстраполировать на все случаи заболеваемости в крае, то только обязательное определение чувствительности *M.pneumoniae* к ПМП в первые сутки даст возможность эффективно пролечить как минимум 3500 больных в месяц по краю. Интересно, что почти 2000 таких пациентов - это дети и подростки 7-18 лет, у которых персистенция внутриклеточных форм возбудителей может привести к формированию бронхообструктивных осложнений, вплоть до бронхиальной астмы [11,12]. Действительно, есть единичные работы, в которых обращается внимание на неэффективность терапии макролидами ин-

фекций, вызванных макролид-резистентными формами респираторных микоплазм [17]. Поэтому такой диагностический подход должен использоваться в обязательном порядке как в стационаре, так и в амбулаторной практике.

Выводы

1. Состав возбудителей внебольничных пневмоний в Ставропольском крае зависит от этапа оказания медицинской помощи (поликлиника, стационар), возраста пациентов и антибактериального анамнеза.

2. Основными возбудителями ВП являются пневмококки и микоплазмы. Вероятное использование антибактериального препарата до обращения к врачу или до госпитализации увеличивает выделение из мокроты пациентов различных представителей энтеробактерий.

3. Наличие определенного профиля резистентности микроорганизмов к ПМП у больных с ВП делает необходимым проведение бактериологической диагностики не только для накопления эпидемиологической информации, но и для решения вопроса о выборе препарата для лечения патологии у конкретного пациента.

Литература

1. Здоровье населения и здравоохранение Ставропольского края 2004 г. // МЗ СК. - Ставрополь, 2005. - 147 с.
2. Козлов, Р.С. Антибиотикорезистентность *Streptococcus pyogenes* в России: результат многоцентрового проспективного исследования PeGAC-1 / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, К.В. Шпынев // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. - 2005. - Т. 7, №2. - С. 154-166.
3. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков // МЗ СССР. - М., - 1983.
4. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04) // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. - 2004. - Т. 6, №4. - С. 306-357.
5. Прозоровский, С.В. Медицинская микоплазмология / С.В. Прозоровский, И.В. Раковская, Ю.В. Вульфвич. - М., 1995.
6. Синопальников, А.И. Внебольничная пневмония: стандарты эмпирической антибактериальной терапии / А.И. Синопальников, С.В. Сидоренко // Антибиотики и химиотерапия. - 1999. - Т. 44, №5. - С. 22-28.
7. Синопальников, А.И. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией / А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. - 2001. - Т. 3. - С. 355-370.
8. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, С.В. Яковлев // Инфекции и антимикробная химиотерапия. - 2003. - Т. 5, №4. - С. 99-118.
9. Эйдельштейн, М.В. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России / М.В. Эйдельштейн, Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. - 2005. - Т. 7, №4. - С. 323-336.
10. Casadevall, A. Host Pathogen Interactions: Basic Concepts of Microbial Commensalism, Colonization, Infection, and Disease / A. Casadevall, L.A. Pirofski // Inf. Immun. - 2000. - V.68. - P. 6511-6518.
11. Hay, W.W. Current Pediatric Diagnosis & Treatment, 17th Edition. / W.W. Hay, M.J. Levin, J.M. Sondheimer, R.R. Deterding. - 2005. - 429 p.
12. Hammerschlag, M.R. Mycoplasma pneumoniae infections / M.R. Hammerschlag // Curr. Opin. Infect. Dis. - 2001. - V. 14. - P. 181.
13. Mandell, L. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults / L. Mandell, J. Bartlett, S. Dowell // Clin. Infect. Dis. - 2003. - V.37. - P. 1405-1433.

14. NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Ninth Informational Supplement. NCCLS document M100-S0. - 1999. - 19(1).
 15. NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eleventh Informational Supplement, M100-S11. -2001.- 21(1).
 16. Richards, M. Epidemiology, Prevalence and Sites of infections in intensive Care Units / M. Richards, K.M. Thursky, K. Buising // Semin. Respir. Crit. Care Med. - 2003. - V.24. - P. 3-22.
 17. Suzuki, S. Clinical Evaluation of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* – S. Suzuki, T. Yamazaki, M. Narita, N. Okazaki, I. Suzuki // Antimicrob. Agents and Chemother. - 2006. - V.50, N2. - P. 709-712.
-

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ

В. А. БАТУРИН, Е. В. ЩЕТИНИН

Проведено региональное эпидемиологическое исследование внебольничных пневмоний. Состав возбудителей заболевания зависит от этапа оказания помощи (поликлиника, стационар), возраста пациентов и антибактериального анамнеза. Выявленные особенности профиля резистентности микроорганизмов к противомикробным средствам позволяют рекомендовать бактериологическое исследование мокроты в качестве обязательной процедуры для выбора этиотропного препарата, своевременной коррекции терапии и накопления эпидемиологической информации.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, противомикробный препарат

EPIDEMIOLOGY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA: REGIONAL FEATURES

BATURIN V.A., SCHETININ E.V.

Regional epidemiologic study of community-acquired pneumonia was performed. Range of infection agents depends on the stage of medical aid (out-patient department, hospital), patient's age and antibacterial anamnesis. Peculiarities of infection resistance profile allowed to recommend bacteriological analysis of the sputum as an obligatory procedure prior to the etiotropic treatment choice, timely therapy correction and accumulation of epidemiologic information.

Key words: community-acquired pneumonia, antibacterial treatment