

Роль грамотрицательных бактерий в патологии нижних дыхательных путей

Ю.К. Новиков

Грамотрицательные микроорганизмы, несмотря на принадлежность к условно-патогенной флоре, вызывают тяжелое воспаление в бронхолегочной системе с частой резистентностью к **антибактериальным препаратам** (АБП) и высокой смертностью.

Смертность при пневмониях в зависимости от возбудителя:

1. Бактерии:

синегнойная палочка	51,1%
клебсиелла	35,7%
кишечная палочка	35,3%
стафилококк золотистый	31,8%
смешанная флора	23,6%
стрептококки А и В	16,7%
легионелла	14,7%
пневмококк	12,3%
хламидия (<i>C. pneumoniae</i>)	9,5%
протей	8,3%
гемофильная палочка	7,4%
микоплазма (<i>M. pneumoniae</i>)	1,4%

2. Вирусы:

гриппа А	9,0%
парагриппа	6,7%
респираторно-синцитиальный	5,0%
гриппа В	0
аденовирусы	0

Внебольничные пневмонии

При **внебольничных пневмониях** (ВБП) наиболее частыми возбудителями являются:

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20–60%
<i>Haemophilus influenzae</i>	3–10%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1–6%
вирусы гриппа	2–15%
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	4–6%
<i>Legionella</i> spp.	2–8%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3–5%
грамотрицательная флора	3–10%

В 20–30% наблюдений этиология пневмоний не устанавливается. Таким образом, грамотрицательные микроорганизмы не являются доминирующими при ВБП, но вы-

зываемые ими пневмонии протекают, как правило, тяжело, в 50–70% сопровождаясь осложнениями.

Легионелла

Легионеллез может проявляться в виде двух основных форм: болезни легионеров (пневмония, вызванная легионеллой) и понтиакской лихорадки. Смертность при легионеллезной ВБП в отсутствие лечения или при назначении неэффективных АБП достигает 16–30%, а при **госпитальной пневмонии** (ГП) – 50%.

Для болезни легионеров характерны: присутствие желудочно-кишечных симптомов (особенно диареи), гипонатриемия, отсутствие эффекта от β -лактамов и аминогликозидов. При рентгенологическом исследовании в легких обнаруживают инфильтративные тени со склонностью к сливанию, усиление легочного рисунка, экссудативный плеврит. Рентгенологические изменения появляются к 3-му дню болезни, а их обратное развитие несколько отстает от динамики клинической картины (полная нормализация происходит не ранее, чем через 1 мес).

Редко, но встречаются внелегочные проявления: эндокардит, миокардит, перикардит, синуситы, панкреатит, перитонит, пиелонефрит, парапроктит, особенно у больных с иммунодефицитом.

Понтиакская лихорадка протекает без локальных симптомов (характерны головная боль, повышение температуры тела, недомогание) и проходит без лечения.

В клиническом анализе крови обнаруживаются лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, относительная лимфопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ; в анализе мочи – гематурия, протеинурия. В мокроте, окрашенной по Граму, определяются грамотрицательные палочки.

Для подтверждения легионеллезной инфекции используются:

- посев на селективные среды (чувствительность метода до 80%);
- определение антигена в моче иммуноферментным методом (чувствительность около 70%, специфичность до 100%);
- реакция иммунофлюоресценции для определения антигена в мокроте (чувствительность 50–70%);
- определение антител к легионелле в крови – значение имеет исходное увеличение титров в 2 раза, их 4-кратный прирост ко 2-й неделе болезни или одновременное

Юрий Константинович Новиков – профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФУВ РГМУ.

повышение титров иммуноглобулинов М и G (чувствительность около 70%);

- полимеразная цепная реакция (пока широко не распространена).

При легионеллезной пневмонии наиболее эффективны АБП, создающие высокую внутриклеточную концентрацию: макролиды, тетрациклины, фторхинолоны (офлоксацин, а также “новые” фторхинолоны – левофлоксацин, гемифлоксацин), рифампицин. Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) являются антибиотиками выбора, так как они создают высокую внутриклеточную концентрацию, накапливаясь в ткани легкого, фагоцитах и альвеолярных макрофагах, удобны в применении (однократный или двукратный прием в сутки), малотоксичны по отношению к желудочно-кишечному тракту. При необходимости монотерапия макролидами может быть усилена рифампицином. Длительность лечения составляет 10–14 дней (для азитромицина – 7–10 дней), у пациентов с иммунодефицитом – до 21 дня.

При проведении эмпирической терапии тяжелой ВБП при неизвестном возбудителе (с учетом возможности легионеллеза) используются комбинации β-лактамов и макролидов, а также монотерапия “новыми” фторхинолонами, которые обладают широким спектром противомикробной активности, включающим кокковую флору, грамотрицательные и атипичные возбудители.

Клебсиелла

Пневмонии, вызванные клебсиеллой, достаточно хорошо изучены. Основой для предположительного этиологического диагноза являются клинические симптомы:

- кашель с мокротой типа “малинового желе”;
- часто скудная аускультативная симптоматика (отсутствие крепитации) при долевого поражении, что связано с обтурацией бронхов вязкой слизью;
- выраженные воспалительные изменения в крови (лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышение СОЭ);
- долевого поражение легкого при рентгенологическом исследовании, формирование которого отличается от долевой пневмококковой пневмонии (происходит слияние нескольких пневмонических фокусов);
- неэффективность терапии пенициллинами.

В посеве мокроты определяются грамотрицательные палочки, не образующие капсулы. Таким образом, диагноз пневмонии, вызванной клебсиеллой, основан на несоответствии скудной аускультативной картины долевого поражению и на микробиологической идентификации возбудителя.

Эффективна антибактериальная терапия цефалоспоридами, аминогликозидами и фторхинолонами (в том числе офлоксацином).

Госпитальная пневмония

ГП – это пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч после госпитализации пациента (за исключением

инфекционных заболеваний с поражением легких, находившихся к моменту госпитализации в инкубационном периоде).

ГП занимают первое место среди причин смертности от внутрибольничных инфекций, которая достигает 70% (непосредственной причиной гибели больного ГП является в 30–50% случаев).

Сложности, с которыми встречается врач в практической работе, начинаются с эпидемиологии: ГП не относится к заболеваниям, требующим обязательной регистрации, и поэтому нет точной статистики. Предполагается, что ГП возникает у 5–10 больных на 1000 госпитализированных и у 30–100 человек на 1000 – при проведении **искусственной вентиляции легких** (ИВЛ). Каждый день пребывания пациента в отделении интенсивной терапии при проведении ИВЛ увеличивает риск развития ГП на 1–3%. Сложность проблемы ГП находит свое отражение и в классификации пневмоний, когда один из ведущих патогенетических механизмов – аспирация (рассматриваемая как при госпитальных, так и при внебольничных пневмониях в разделах патогенеза) выносится в название отдельной рубрикой “аспирационные пневмонии”.

Дифференциальная диагностика ГП сложна, она в первую очередь проводится с неинфекционными поражениями легких, среди которых тромбозы и эмболии легочной артерии, респираторный дистресс-синдром, ателектаз легкого, застойная сердечная недостаточность, лекарственные пневмопатии. Терапевтические проблемы связаны с трудностями этиологической диагностики и возрастающей частотой полирезистентности штаммов госпитальных инфекций.

Этиология

Спектр возбудителей ГП разнообразен и включает как грамположительную, так и грамотрицательную флору, в том числе анаэробную. Выделяют флору, характерную для ранних (возникших до 5 сут с момента госпитализации) и поздних (после 5 сут) ГП. В первом случае возбудители те же, что и при ВБП, а во втором флора меняется на внутрибольничную. Таким образом, заболевшие в стационаре в ранние сроки госпитализации лечатся как пациенты с ВБП.

К возбудителям **ранних ГП** из грамположительной флоры относится пневмококк (5–20% случаев ГП). Его источником могут быть другие пациенты при воздушно-капельном пути передачи инфекции или сам пациент с наличием пневмококка в верхних дыхательных путях. Грамотрицательная гемофильная палочка также вызывает ранние ГП, встречаясь у курильщиков и больных хроническим бронхитом.

Поздние ГП, вызываемые грамотрицательными микроорганизмами, встречаются в 20–60% случаев ГП и составляют основные трудности при лечении. Возбудителями служат синегнойная палочка, кишечная палочка, протей, клебсиелла, энтеробактер, а из грамположительных бактерий – золотистый стафилококк, частота встречаемо-

Таблица 1. Эмпирическое назначение АБП при ГП в зависимости от тяжести, сроков начала и наличия дополнительных факторов риска

Характеристики ГП	Основные микроорганизмы и характерные факторы риска	Основные АБП
Ранняя и поздняя ГП легкой и средней тяжести без дополнительных факторов риска; тяжелая ранняя ГП без дополнительных факторов риска	Кишечная грамотрицательная флора (не относящиеся к <i>Pseudomonas</i> виды – <i>Enterobacter</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i>) <i>Proteus</i> spp., <i>Serratia marcescens</i> , <i>H. influenzae</i> , метициллинчувствительный <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Цефалоспорины II–III генерации, не обладающие антисинегнойной активностью β -лактамы с ингибиторами β -лактамаз; при аллергии к пенициллинам – фторхинолон или клиндамицин + азтреонам
Ранняя и поздняя ГП легкой и средней тяжести при наличии дополнительных факторов риска*	Анаэробы (недавние хирургические абдоминальные вмешательства, документированная аспирация) <i>S. aureus</i> (кома, черепно-мозговая травма, сахарный диабет, почечная недостаточность) <i>Legionella</i> (лечение высокими дозами глюкокортикостероидов) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (длительное пребывание в палате интенсивной терапии, использование глюкокортикостероидов, антибиотиков, хронические заболевания легких или нагноения)	Клиндамицин или β -лактамы с ингибитором β -лактамаз Ванкомицин (до элиминации метициллинрезистентного <i>S. aureus</i>) Макролид (возможно, в сочетании с рифампицином**) Как при тяжелой ГП (см. ниже)
Тяжелая ранняя ГП при наличии факторов риска; тяжелая поздняя ГП	<i>P. aeruginosa</i> ; <i>Acinetobacter</i> spp.; предполагаемый метициллинрезистентный <i>S. aureus</i>	Аминогликозиды или фторхинолоны + один из следующих препаратов: антисинегнойный пенициллин, β -лактамы с ингибитором β -лактамазы, цефепим, цефтазидим, цефоперазон, имипенем/циластатин, азтреонам*** ($\pm$ рифампицин)

* За исключением иммунодефицита (эта категория больных здесь не рассматривается).

** Рифампицин может быть добавлен при документальном подтверждении легионеллезной инфекции.

*** Эффективность азтреонама ограничивается кишечной грамотрицательной флорой, его не следует сочетать с аминогликозидами, если имеется грамположительная флора или *H. influenzae*.

сти которого достигает 20–40%. В нижние дыхательные пути эти микроорганизмы попадают из эндогенных источников или от других пациентов и медицинского персонала при интубации трахеи, постановке назогастральных катетеров, через медицинский инструментарий и приборы.

Флора, встречающаяся при **ранних и поздних ГП**, представлена анаэробами (до 35% случаев) и *L. pneumophila* (до 10%) из эндогенных источников, водопроводной воды, кондиционеров. *M. tuberculosis* встречается менее чем в 1% случаев (реактивация эндогенной инфекции или передача от бацилловогоделителя). Из многочисленных вирусов для развития ГП имеют значение вирусы гриппа и респираторно-синцитиальный вирус (<1%), заражение происходит от других пациентов и персонала. Аспергиллы и кандиды встречаются менее чем в 1% случаев, заражение происходит эндогенно или от других людей; то же относится и к пневмоцистам.

Приведенные данные не являются абсолютными, и в каждом конкретном случае врач решает вопрос о вероятной этиологии и эмпирической терапии ГП, ориентируясь на местные микробиологические данные, сроки развития, тяжесть заболевания и наличие факторов риска, выявленных при сборе анамнеза и осмотре больного.

Наиболее значимыми **факторами риска** ГП являются:

- тяжесть основного заболевания;
- длительная госпитализация;

- длительное нахождение в блоке интенсивной терапии;
- пожилой возраст;
- антибактериальная терапия;
- эндотрахеальная интубация;
- трахеостомия;
- терапия антацидами;
- курение;
- хирургические вмешательства;
- уремия.

Перечисленные факторы связаны с орофарингеальной колонизацией микроорганизмов и в основном имеют значение для микроаспирационного механизма развития пневмонии.

Для пациентов, находящихся на ИВЛ, существуют **дополнительные факторы риска**:

- длительность ИВЛ;
- хронические легочные заболевания;
- подавление сферы сознания за счет заболевания или ятрогенное;
- торакальные или абдоминальные операции;
- установленный назогастральный зонд;
- проведение бронхоскопии.

Антибактериальная терапия

Предлагаемые отдельными авторами варианты назначения АБП различаются между собой по количеству

критериев, детализирующих клиническую ситуацию. Так как спектр возбудителей ГП в основном известен, то может быть предложен вариант, когда эмпирически назначаются цефалоспорины (цефтазидим, цефепим или цефоперазон) или азтреонам в монотерапии. Возможна комбинация цефалоспоринов III–IV генерации с аминогликозидами. При наличии кишечной палочки, помимо цефалоспоринов III генерации, правомерно назначение амоксициллина с клавулановой кислотой. При идентификации энтеробактера кроме цефалоспоринов III–IV генерации назначается цiproфлоксацин, при синегнойной инфекции применяются тикарциллин или азлоциллин (возможно назначение цефепима, цефтазидима или цефоперазона). Наличие грамположительной флоры требует назначения тикарциллина, ванкомицина или имипенема/циластатина. При возможной легионеллезной пневмонии логично назначение рифампицина. При лечении пневмоний, вызванных легионеллами (а также другими “атипичными” возбудителями – хламидиями, микоплазмами), эффективен офлоксацин, который может применяться в виде ступенчатой терапии – сначала внутривенно, а затем внутрь.

Комбинированная терапия основана на сочетании бактерицидных АБП с бактерицидными. Эффект цефалоспоринов и пенициллинов усиливается воздействием на грамположительную флору клиндамицина, ванкомицина, имипенема/циластатина, а на грамотрицательную флору – аминогликозидов и фторхинолонов (в том числе офлоксацина).

Эмпирическое назначение АБП может быть детализировано с учетом тяжести ГП, сроков ее начала (до или после 5 дней пребывания в стационаре) и наличия факторов риска (табл. 1).

Инфекционное обострение хронического бронхита и ХОБЛ

Хронический бронхит (ХБ) – заболевание, сопровождающееся кашлем с отделением мокроты в течение 2 лет не менее 3 мес в году, при исключении других причин со стороны респираторной и сердечной систем. Суть патогенетического процесса при ХБ – воспаление в бронхах с нарушением мукоцилиарного транспорта. При наличии прогрессирующего ограничения воздушного потока и эмфиземы легких следует говорить о **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)**.

Этиология

Ухудшение состояния при ХБ и ХОБЛ может быть связано с воздействием поллютантов (включая табачный дым) и острым инфекционным воспалением, которое в 70% случаев вызывается бактериальной флорой, а в 30% – вирусами и “атипичными” возбудителями (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*). Самыми частыми патогенами среди бактерий становятся *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*.

Частота обнаружения возбудителей при инфекционном обострении ХБ:

<i>H. influenzae</i>	25–58%
<i>S. pneumoniae</i>	7–57%
<i>M. catarrhalis</i>	8–22%
<i>H. parainfluenzae</i>	20–30%
<i>P. aeruginosa</i>	18%
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Enterobacteriaceae</i>	30–64%
<i>M. pneumoniae</i>	до 8%
<i>C. pneumoniae</i>	7–22%
вирусы	20–30%

Самыми важными клиническими признаками инфекционного обострения ХБ служат классические симптомы: усиление кашля, увеличение количества мокроты, изменение ее цвета, нарастание одышки.

Многочисленными клиническими наблюдениями и строгими многоцентровыми исследованиями подтверждена роль инфекционного обострения в прогрессировании ХОБЛ. С другой стороны, прослежена связь между тяжестью бронхиальной обструкции и спектром микробной флоры. Чем больше выражена обструкция, тем более агрессивная, вирулентная флора выявляется: если при объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) >50% от должного чаще всего обнаруживаются *S. pneumoniae* и другие кокки, а также *H. influenzae*, то при ОФВ₁ <30% доминируют *P. aeruginosa* и другие *Enterobacteriaceae*.

Антибактериальная терапия

При простом бронхите с редкими обострениями назначаются амоксициллин, амоксициллин с клавулановой кислотой, азитромицин, кларитромицин. При гнойном бронхите с частыми обострениями, а также при наличии сопутствующих заболеваний (особенно сердечно-сосудистых), при приеме глюкокортикостероидов, при ОФВ₁ <50% от должного терапия включает амоксициллин, амоксициллин с клавулановой кислотой, цефалоспорины II–III генерации, фторхинолоны (в том числе офлоксацин). При персистирующей инфекции с постоянной гиперкринией велика вероятность синегнойной инфекции, ацинетобактера, грибковой флоры, в связи с чем используются антисинегнойные АБП (цефтазидим, аминогликозиды, полимиксин) и фторхинолоны.

Фторхинолоны имеют основное значение при лечении инфекций нижних дыхательных путей (хронического бронхита, бронхоэктатической болезни, пневмонии), вызванных, в первую очередь, грамотрицательной аэробной флорой и стафилококками (табл. 2). Анализ результатов лечения офлоксацином обострений ХБ, внебольничных и госпитальных пневмоний у 9466 больных показал, что клинический эффект достигался в 93–100% случаев при высоком проценте элиминации возбудителей (до 97%).

В 2006 г. продолжались многочисленные исследования сравнительной эффективности фторхинолонов III–IV генерации, макролидов, кетолидов и β-лактамов

Таблица 2. Эффективность фторхинолонов при инфекциях нижних дыхательных путей*

Препарат, способ применения	Число больных	Суточные дозы, мг	Эффективность, %	
			клиническая	элиминация возбудителя
Ципрофлоксацин внутрь или внутривенно	1085	600–1500	70–100	73–100
Офлоксацин внутрь	1453	400–800	80–100	78–100
Офлоксацин внутрь	553	400–800	70–100	74–100
Пефлоксацин внутрь или внутривенно	267	800	65–90	71–91
Ломефлоксацин внутрь	251	400–600	80–87	78–83

* Scully B.E. // Quinolone Antimicrobial Agents / Ed. by Hooper D.C., Wolfson J.S. Washington, 1993.

АБП при инфекционном обострении ХБ и ХОБЛ. Уточняются показания к назначению АБП, из прямых показаний указывается на необходимость в вентиляционном пособии и сопутствующую сердечно-сосудистую патологию. Назначение АБП в соответствии с этими критериями позволяет добиться эрадикации микробной флоры и продлить ремиссию. Объективными критериями активности воспаления являются нарушение мукоцилиарного транспорта, бронхиальная обструкция, высокая вязкость и цитоз мокроты. Выявлена положительная динамика этих показателей при проведении терапии фторхинолонами III–IV генерации по сравнению с терапией макролидами и β-лактамами. Если β-лактамы цефдиторен и цефуроксима аксетил при лечении инфекционного обострения ХБ оказались эффективны в 79,9 и 82,7% случаев, то “новые” фторхинолоны левофлоксацин и моксифлоксацин – в 94 и 91%. В другом исследовании клиническая эффективность моксифлоксацина и азитромицина составила 89 и 85%. Получены также данные о высокой клинической эффективности при инфекционном обострении ХБ нового фтор-

хинолона прулифлоксацина и кетолида телитромицина (последний был эффективен в 97% случаев).

Рекомендуемая литература

- Craven D.E., Steger K.A. // Chest. 1995. V. 108. № 2. Suppl. P. 1.
 Dever L.L. et al. // Expert Opin. Investig. Drugs. 2002. V. 11. P. 911.
 Fein A. et al. Diagnosis and Management of Pneumonia and Other Respiratory Infections. Caddo, 1999.
 Murphy T.F., Sethi S. // Drugs Aging. 2002. V. 19. P. 761.
 Papi A. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 1114.
 Patel I.S. et al. // Thorax. 2002. V. 57. P. 759.
 Pneumonia / Ed. by Torres A., Woodhead M. Sheffield, 1997.
 Rohde G. et al. // Thorax. 2003. V. 58. P. 37.
 Sethi S. et al. // N. Engl. J. Med. 2002. V. 347. P. 465.
 Sharma S., Anthonisen N. // Treat. Respir. Med. 2005. V. 4. P. 153.
 Soto F.J., Varkey B. // Curr. Opin. Pulm. Med. 2003. V. 9. P. 117.
 Textbook of Pulmonary Diseases / Ed. by Baum G.L. et al. Philadelphia, 1998.

Книги Издательского дома “АТМОСФЕРА”



Авдеев С.Н. Бронхиальная астма в таблицах и схемах

В сжатой форме излагаются основные сведения о бронхиальной астме и принципах ее диагностики, профилактики и лечения. 48 с.

Для врачей-пульмонологов и терапевтов.



Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: Карманное руководство для практических врачей

В сжатой форме излагаются основные сведения о хронической обструктивной болезни легких и принципах ее диагностики, профилактики и лечения. 120 с., ил.

Для врачей-пульмонологов и терапевтов.