



О.Н. КАРПОВА, А.А. ПУНИН

УДК 616.24.-008.8

Смоленская государственная медицинская академия

Спектр этиологически значимых микроорганизмов в мокроте у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких

Карпова Оксана Николаевна

аспирант кафедры факультетской терапии

214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 55а, кв. 163, тел. 8-904-365-64-18,

e-mail: karpova-81@inbox.ru

При бактериологическом исследовании мокроты 130 пациентов с обострением ХОБЛ изучен спектр основных микроорганизмов. Наиболее часто встречающимися микроорганизмами являлись H. influenzae, A.baumani и S.pneumoniae. Проведен анализ спектра этиологически значимых микроорганизмов в мокроте у больных с обострением ХОБЛ в зависимости от возраста, длительности заболевания, частоты обострений, частоты госпитализаций за последний год, степени тяжести, значений ОФВ1, наличия в терапии ИГКС.

Ключевые слова: ХОБЛ, обострение, этиология.

O.N. KARPOVA, A.A. PUNIN

Smolensk State Medical Academy

The spectrum of etiologically important microorganisms in the sputum of patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

In the bacteriological examination of sputum from 130 patients studied COPD exacerbation range of key microorganisms. The most common organisms were H. influenzae, A.baumani and S.pneumoniae. The analysis of the spectrum of etiologically significant microorganisms in sputum from patients with acute exacerbation of COPD by age, disease duration, frequency of exacerbations, hospitalizations in the last year, severity, FEV 1 values, the presence of ICS therapy was conducted.

Keywords: COPD, exacerbation, etiology.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из важнейших проблем современного здравоохранения во всем мире: по результатам многих исследований частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [1]. Ключевое место в развитии инфекционных обострений ХОБЛ занимают бактериальные возбудители, которые

выделяются из мокроты/бронхиального секрета в 40-50% случаев инфекционно-зависимых обострений заболевания [2, 3]. Как правило, антибактериальную терапию (АБТ) при обострении ХОБЛ назначают эмпирически [4]. Эмпирическая терапия должна быть основана на местных эпидемиологических данных о структуре возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам. Основные бактериальные возбудители при обострении ХОБЛ представлены преимущественно штаммами

Haemophilus influenzae, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae* [5]. Однако частота выявления данных возбудителей варьирует в различных регионах страны. Данные о том, что этиология обострений ХОБЛ зависит от степени бронхиальной обструкции и тяжести обострения в настоящее время достаточно известны. Однако требует изучения влияние возраста, длительности заболевания, частоты обострений, частоты госпитализаций за последний год, наличия в терапии ИГКС на характер обострений данного заболевания. Информация о роли этих факторов позволит оптимизировать схемы антибактериальной терапии у пациентов с данной патологией.

Цель исследования: изучение спектра микроорганизмов в мокроте больных с обострением ХОБЛ в зависимости от возраста, длительности заболевания, частоты обострений, частоты госпитализаций за последний год, степени тяжести, значений ОФВ1, наличия в терапии ИГКС.

Материалы и методы

На базе МЛПУ КБ № 1 и МЛПУ «Поликлиника № 6» г. Смоленска проведено клиничко-лабораторное обследование 130 пациентов с обострением ХОБЛ. Диагноз ХОБЛ подтвержден данными анамнеза, клиническими показателями, данными функции внешнего дыхания (индекс Тиффно — ИТ — <70%). Все пациенты имели 2 или более критерия обострения ХОБЛ по N.R. Anthonisen (появление или усиление одышки, увеличение объема отделяемой мокроты, усиление гнойности мокроты) [6].

Для решения поставленных задач проводилось микробиологическое исследование мокроты в лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО СГМА Росздрава. Материал засеивали полуколичественным методом «тампон/петля». Идентификация микроорганизмов проводилась общепринятыми методами. Обработка статистических данных проводилась по стандартной методике. Описание количественных признаков, измеряемых по интервальной шкале, представлено в виде средних величин (М), стандартного отклонения (SD). В случае несоответствия выборочных данных нормальному закону распределения вычислялась медиана (Me) и интерквартильный размах в виде 25 и 75% процентилей (25, 75%). Для качественных признаков, измеряемых по номинальной шкале, и порядковых показателей, измеряемых по ранговой шкале, определялись частота выявления признака в процентах и выборочная доля (D) признака в общей совокупности с расчетом доверительного интервала (ДИ). Доверительные интервалы для долей вычислялись с помощью точного биномиального теста. Для сравнения средних двух выборок применялся непараметрический U-критерий Манна — Уитни. С целью описания взаимосвязи количественных признаков проводился корреляционный анализ: при соответствии выборочных данных нормальному закону распределения использовался коэффициент Пирсона (r); при ненормальном распределении применялся коэффициент Спирмана (R). Использовались следующие уровни значимости различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Результаты

Этиологически значимые микроорганизмы при обострении ХОБЛ были выявлены у 66 пациентов (51%). Микроорганизмы, выявленные при обострении данного заболевания, представлены на рисунке 1. *H. influenzae* (n=27) статистически значимо преобладала над остальными микроорганизмами ($p < 0,01$). На втором месте по частоте был *A. baumannii* (n=13; 10%), на третьем месте *S. pneumoniae* (n=10; 8%). Моноинфекция встречалась чаще (D=0,35 [0,27; 0,44]), чем ассоциации микроорганизмов (D=0,16 [0,10; 0,23] $p < 0,001$). Ассоциации микроорганизмов

были обнаружены в мокроте у 21 (16%) пациента с обострением ХОБЛ. *A. baumannii* и *K. pneumoniae* чаще встречались в ассоциациях с другими микроорганизмами, нежели в виде моноинфекции ($p < 0,01$).

У больных старше 80 лет рост этиологически значимых микроорганизмов выявлялся чаще, чем у пациентов моложе 60 лет и у больных в возрасте 71–80 лет ($p < 0,05$). В возрастных группах до 70 лет в отличие от более пожилых пациентов статистически значимо преобладала моноинфекция над ассоциациями микроорганизмов ($p < 0,05$). Статистически значимых различий в выявлении определенных микроорганизмов в зависимости от возраста получено не было.

При изучении микробиологического пейзажа мокроты у пациентов с различной длительностью ХОБЛ установлено более частое выявление этиологически значимых микроорганизмов у пациентов с более длительным анамнезом заболевания. Таким образом, при обострении ХОБЛ у пациентов с длительностью заболевания от 5 до 10 лет (D=0,71 [0,47; 0,88]) и более 10 лет (D=0,70 [0,35; 0,93]) рост микроорганизмов в мокроте выявлялся чаще, чем у больных с более коротким анамнезом (до 1 года (D=0,44 [0,27; 0,61], ($p < 0,05$) и от 1 до 5 лет (D=0,44 [0,31; 0,57]) ($p < 0,05$). Ассоциации микроорганизмов также чаще выявлялись у больных с длительностью ХОБЛ 5–10 лет (D=0,38 [0,18; 0,61]), чем у пациентов с более коротким анамнезом (до года (D=0,08 [0,02; 0,22], ($p < 0,01$) и от 1 до 5 лет (D=0,13 [0,06; 0,24] ($p < 0,01$)).

Была проанализирована частота выявления этиологически значимых микроорганизмов в мокроте в зависимости от длительности заболевания. *H. influenzae* чаще встречалась в группе пациентов с длительностью болезни 5–10 лет (D=0,38 [0,18; 0,61]), чем с анамнезом ХОБЛ до 1 года (D=0,14 [0,05; 0,30] ($p < 0,01$), и от 1 до 5 лет (D=0,19 [0,10; 0,31] ($p < 0,05$). У пациентов с течением болезни более 10 лет и от 5 до 10 лет частота выявления данного микроорганизма статистически не различалась. *A. baumannii* также чаще выявлялся при обострении ХОБЛ у пациентов с анамнезом заболевания более 5 лет (D=0,22 [0,09; 0,40]), чем у больных с течением болезни менее 5 лет (D=0,06 [0,02; 0,13], $p < 0,01$).

Отмечалось более частое выявление этиологически значимых микроорганизмов у пациентов с частыми обострениями. Так, рост флоры у пациентов имеющих одно обострение в год выявлялся реже (D=0,38 [0,25; 0,52]), чем у больных с двумя (D=0,62 [0,45; 0,77] ($p < 0,05$)) и тремя и более обострениями (D=0,60 [0,42; 0,76] ($p < 0,05$)). Ассоциации микроорганизмов также чаще встречались в мокроте у больных, переносящих 2 обострения в год (D=0,24 [0,11; 0,37]), чем 1 (D=0,09 [0,03; 0,19] ($p < 0,05$)).

Рост *H. influenzae* чаще отмечен у пациентов, переносящих 2 обострения ХОБЛ за год (D=0,3 [0,16; 0,47]), чем у больных имеющих 1 обострение (D=0,15 [0,07; 0,27] ($p < 0,05$)). *P. aeruginosa* также чаще высевалась у пациентов, переносящих 2 обострения (D=0,13 [0,04; 0,28]), чем у больных с 1 обострением (D=0,02 [0,001; 0,10] ($p < 0,02$)). *S. pneumoniae* высевался у пациентов с более частыми обострениями (D_{3 пр}=0,14 [0,05; 0,30]; (D_{1 пр}=0,03 [0,002; 0,11] ($p = 0,02$)). *S. aureus* высевался только у пациентов, переносящих 2 и более обострения в год. При тяжелом течении заболевания рост микроорганизмов был у 52 больных (D=0,55 [0,44; 0,65]), а при среднетяжелом и легком течении — у 14 (D=0,39 [0,23; 0,57] ($p = 0,05$)). Ассоциации микроорганизмов также чаще высевались у больных с более тяжелым течением болезни (D=0,20 [0,12; 0,29]) чем при среднетяжелом и легком течении (D=0,08 [0,02; 0,22] ($p = 0,05$)). *A. baumannii* и *S. aureus* высевались только у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ.

Анализ бактериологического исследования мокроты у пациентов с различной частотой госпитализаций за год по поводу

обострения ХОБЛ, показал, что рост флоры у больных, ни разу не лечившихся в стационаре, отмечался реже ($D=0,44$ [0,33; 0,56]), чем у больных, госпитализировавшихся 1 раз ($D=0,59$ [0,39; 0,77] ($p<0,05$)), а также 2 и более раз ($D=0,64$ [0,41; 0,83] ($p<0,05$)). Частота выявления микстинфекции от количества госпитализаций не зависела. *A.baumannii* чаще определялся в мокроте пациентов, имеющих в анамнезе 1 госпитализацию в год ($D=0,17$ [0,06; 0,35], чем не лечившихся в стационаре ($D=0,06$ [0,02; 0,14], ($p<0,05$)). Частота выявления *S.pneumoniae* повышалась с увеличением количества госпитализаций пациентов с обострением ХОБЛ. Так, доля выявления пневмококка у больных госпитализировавшихся 1 раз составила ($D=0,14$ [0,04; 0,32] ($p<0,01$)), 2 и более раз ($D=0,18$ [0,05; 0,40] ($p<0,01$)), что статистически значимо чаще, чем у больных не проходивших стационарное лечение за предшествующий год ($D=0,02$ [0,002; 0,08]).

Рисунок 1.
Этиологически значимые микроорганизмы при обострении ХОБЛ (n=130)

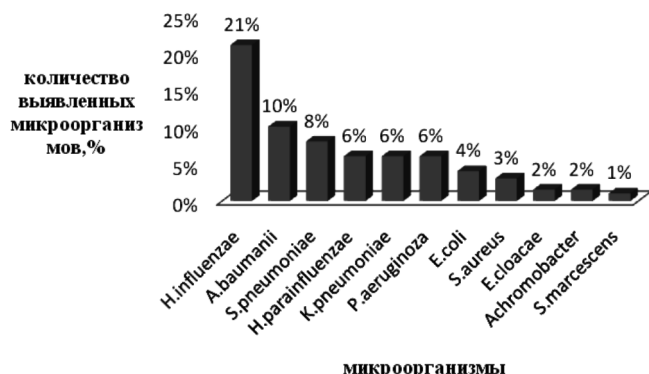
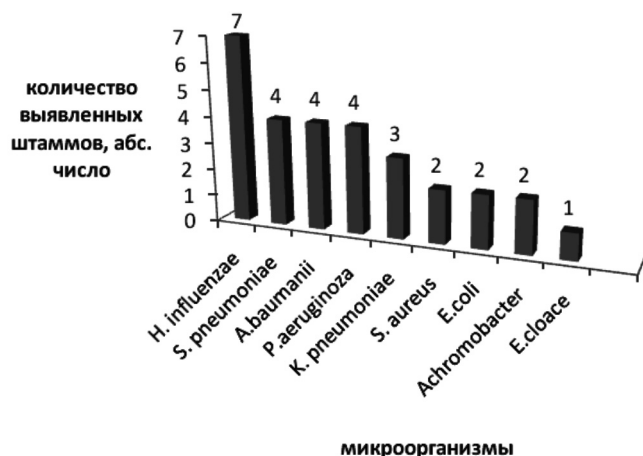


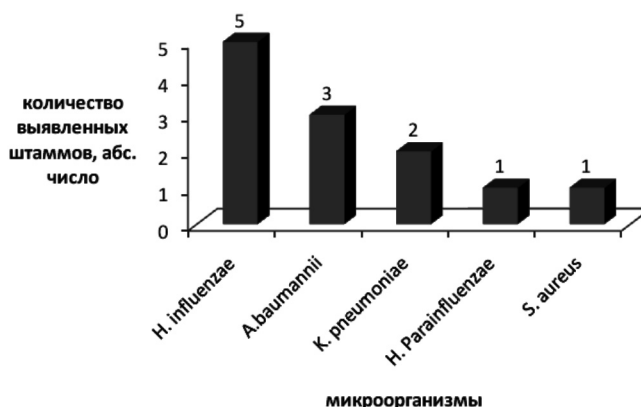
Рисунок 2.
Спектр выявляемых микроорганизмов при ХОБЛ тяжелого течения на фоне приема ИГКС (n=30)



При бактериологическом исследовании мокроты пациентов с обострением ХОБЛ, принимающих ИГКС (первая группа, n=30), микроорганизмы были выделены в 66% случаев (n=20). Рост флоры в мокроте у пациентов на фоне приема ИГКС имел

высокую корреляцию с длительностью заболевания. При этом, как и в общей группе больных, достоверно чаще микрофлора выявлялась у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет ($D=1,0$ [0,59; 1,00], чем у пациентов с более коротким анамнезом ХОБЛ ($D=0,6$ [0,38; 0,80] $p=0,02$). Весьма высокая связь была выявлена между ростом микроорганизмов и частотой обострений заболевания. Доли высеваемой микрофлоры при высоких (D в) и средних дозах (D ср) ИГКС достоверно не различались (D в=0,68 [0,45; 0,86] и D ср=0,62 [0,24; 0,91] $p=0,76$). Моноинфекция выявлялась у 40% пациентов, микстинфекция у 27% больных. Выявлена высокая связь между наличием ассоциаций микроорганизмов в мокроте и длительностью заболевания. Высокая корреляция определялась между возрастом пациентов и наличием микстинфекции. При этом рост нескольких микроорганизмов достоверно чаще выявлялся у больных старше 70 лет ($D=0,4$ [0,16; 0,69]) чем у более молодых пациентов ($D=0,1$ [0,01; 0,35] $p=0,03$). Доминирующим микроорганизмом в данной группе была *H. influenzae*. Микробиологический пейзаж мокроты пациентов с тяжелым течением ХОБЛ на фоне приема ИГКС представлен на рисунке 2. В 27% случаев (n=8) среди пациентов первой группы были выявлены ассоциации микроорганизмов.

Рисунок 3.
Микробиологический пейзаж мокроты пациентов с обострением ХОБЛ тяжелого течения без приема ИГКС (n=30)



При бактериологическом исследовании мокроты пациентов с обострением ХОБЛ не принимающих ИГКС (вторая группа, n=30) микроорганизмы были выделены в 33% случаев (n=10). Достоверной зависимости роста микроорганизмов от перечисленных показателей во второй группе пациентов не получено. Моноинфекция выявлялась достоверно чаще ($D=0,8$ [0,44; 0,97]), чем микстинфекция ($D=0,2$ [0,01; 0,45] $p<0,01$). В группе пациентов, не принимающих ИГКС, выявлена умеренная связь между наличием ассоциаций микроорганизмов в мокроте и частотой госпитализаций за последний год, а также возрастом. При этом микстинфекция выявлялась только у пациентов старше 80 лет.

Спектр выявленных микроорганизмов во второй группе пациентов представлен на рисунке 3.

Наиболее часто встречающимся микроорганизмом в данной группе также являлась *H. influenzae*.

Сравнение микробиологического пейзажа мокроты у пациентов с различными фармакотерапевтическими режимами показало, что рост микроорганизмов в мокроте больных ХОБЛ, принимающих ИГКС, выявлялся чаще ($D=0,67$ [0,47; 0,83]),

чем во второй группе пациентов, не принимающих данные препараты ($D=0,33$ [0,17; 0,53] $p<0,01$). Ассоциации микроорганизмов также чаще выявлялись в первой группе пациентов ($D=0,27$ [0,12; 0,46]), чем во второй группе больных ($D=0,07$ [0,01; 0,22] $p<0,05$). Сравнение частоты выявления доминирующих микроорганизмов в зависимости от наличия в терапии больных ингаляционных глюкокортикостероидов, показало, что *S. pneumoniae* и *P. Aeruginosa* высевались только в группе пациентов, принимающих ИГКС.

Обсуждение результатов

Среди обследованных нами пациентов с обострением ХОБЛ рост микроорганизмов был получен в 51% случаев. Рост этиологически значимых микроорганизмов в мокроте достоверно чаще выявлялся у пациентов, которые перенесли большее количество обострений заболевания и чаще госпитализировались в стационар, возможно, это связано с отсутствием полной эрадикации возбудителя во время предыдущего обострения. Доминирующими микроорганизмами при бактериологическом исследовании образцов мокроты у больных с обострением ХОБЛ и наиболее вероятными возбудителями, по данным литературы, являются нетипируемая *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, удельный вес которых, по данным разных исследований составляет 13-46, 7-26 и 9-20% соответственно [7, 8]. Реже выделяются *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae* [9]. В нашем исследовании доминирующими микроорганизмами в мокроте больных с обострением ХОБЛ являлись: *H. influenzae*, *A. baumannii*, *S. pneumoniae*. Большая часть иностранных авторов отмечают большую значимость *H. influenzae* [7, 8, 9]. По нашим данным, *H. influenzae* также статистически значимо преобладала над остальными микроорганизмами. Выявление таких возбудителей как *H. influenzae* и *S. pneumoniae* согласуется с общеизвестными данными, однако, *A. baumannii* ранее не описывался в литературе как типичный штамм, выделяемый из мокроты пациентов страдающих ХОБЛ. *A. baumannii* являлся вторым по частоте выявления микроорганизмом после *H. influenzae*, что, возможно, связано с частыми госпитализациями пациентов с ХОБЛ, а, возможно, обусловлено особенностями этиологической структуры инфекционного процесса у больных ХОБЛ в данном регионе. *M. catarrhalis* в нашем исследовании не выявлена ни у одного пациента, хотя по данным ряда иностранных авторов, она является причиной 13% инфекционных обострений ХОБЛ в странах Западной Европы и США [10]. В отечественной литературе по существу отсутствуют данные об участии *M. catarrhalis* в инфекционном процессе, что, вероятно, связано с недооценкой клинической значимости этих микроорганизмов и определенными трудностями в их идентификации [10].

Необходимо отметить, что структура возбудителей зависит от степени тяжести ХОБЛ. В этиологии осложнённого обострения ХОБЛ возрастает значение грамотрицательных энтеробактерий и *P. aeruginosa*, чаще выделяются пенициллинорезистентные *S. pneumoniae*, β -лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae*, составляющие в целом у пациентов со снижением ОФВ1 $\leq 35\%$ (от должных значений) до 63% от числа всех бактериальных изолятов [11].

1. Сравнение микробиологического пейзажа мокроты у пациентов с различными фармакотерапевтическими режимами показало, что рост этиологически значимых микроорганизмов как в виде моноинфекции, так и в виде микробных ассоциаций в мокроте больных ХОБЛ, принимающих ИГКС выявлялся чаще, чем в группе пациентов, не принимающих данные препараты. Не исключено, что терапия ИГКС у больных ХОБЛ приводит

к повышению колонизации ДП, которая является существенным фактором риска развития обострений ХОБЛ [15] и, возможно, также фактором риска развития ВП [16].

2. Сравнение частоты выявления доминирующих микроорганизмов в зависимости от фармакотерапевтических режимов больных показало, что *S. pneumoniae* и *P. Aeruginosa* высевались только в группе пациентов, принимающих ИГКС. Согласно данным Ф.Ко и соавт. случаи обнаружения *P. aeruginosa* и других грамотрицательных бактерий также чаще встречались у больных ХОБЛ, принимавших системные ГКС или ИГКС [17]. Объяснением повышенной колонизации у больных ХОБЛ на фоне терапии ИГКС может являться снижение барьерной функции респираторного эпителия [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
2. Sethi S. Bacteria in exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Phenomenon or Epiphenomenon? The Proceedings of the American Thoracic Society 2004; 1: 109-14.
3. Sethi S., Murphy T.F. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 2000: a State-of-the-Art Review. *Clinical Microbiology Reviews* 2001; 14 (2): 336-63.
4. Martinez F.J., Han M.K., Flaherty K., Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Antiinfect Ther* 2006; 4: 101-24.
5. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов Р.С. Практик. руководство по антимикробной химиотерапии. — Смоленск: МакМаХ, 2007. — 464 с.
6. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
7. AlvarezSala J.L., Kardos P., MartinezBeltran J. et al. Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditoren pivoxil versus cefuroxime axetil. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1762-7.
8. Langan C.E., R. Cranfield, S. Briesch, and R. Pettit. Randomized, double-blind study of grepafloxacin versus amoxycillin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1997. — № 40. — P. 63-72.
9. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Инфекционное обострение ХОБЛ: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей // Москва, 2005.
10. Зубков М.Н. *Moraxella (Branchamella) catarrhalis*: роль в патологии человека, идентификация и антибиотикорезистентность. — Инфекции и антимикроб. химиотер. 2001; 3: 38-41.
11. Eller J., Ede A., Schaberg T. et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; № 113: 1542-1548.
12. Miravittles M., Mayordomo C., Artes T. et al. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in General Practise. *Respir Med* 1999; 93: 173-9.
13. Gau J.T., Acharya U., Khan S. et al. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatr* 2010; 10: 45.
14. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
15. Wedzicha J.A., Seemungal T.A. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370: 786-96.

Полный список литературы на сайтах
www.mfvt.ru, www.pmarchive.ru