

Л.А. Поникаровская

ЗНАЧЕНИЕ *STR. PNEUMONIAE* В ЭТИОЛОГИЧЕСКОМ СПЕКТРЕ АМБУЛАТОРНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ И ЕГО ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

ГУ НИИ терапии СО РАМН

Данные об этиологической структуре внебольничных пневмоний чрезвычайно актуальны для планирования эмпирической химиотерапии, так как 80% пациентов с пневмонией лечится в амбулаторных условиях. По результатам ряда российских и зарубежных исследований вклад *Str. pneumoniae* в этиологический спектр ВП неоднозначен. Важной проблемой в настоящее время является распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину и эритромицину. Проводилось изучение этиологического спектра ВП на амбулаторном этапе и определение ориентировочной чувствительности к антибактериальным препаратам пенициллинового и макролидного ряда путем скринингового диско-диффузионного метода. *Str. pneumoniae* занимает лидирующие позиции в этиологической структуре ВП — 44,8% ($\chi^2=158,034$, $df=8$, $p<0,0001$). Он сохраняет высокую чувствительность к антибактериальным препаратам пенициллинового ряда — 82,4% штаммов (к оксациллину).

Ключевые слова: пневмония, пневмококк, антибиотик

Внебольничная пневмония (ВП) является важнейшей проблемой здравоохранения, что связано с высокой заболеваемостью и летальностью, а также высокими прямыми и косвенными расходами на терапию. Диагностика пневмоний относится к числу запущенных вопросов российского здравоохранения. [1]. На амбулаторном этапе она представляет значительные трудности: в большинстве амбулаторий полное микробиологическое исследование мокроты не выполняется по техническим причинам, а там, где оно проводится, высок процент ошибок [2]. Появление в последние годы огромного числа дорогостоящих препаратов и медицинских технологий и, вместе с тем, ограниченные финансовые возможности требуют комплексного методологического и экономического анализа с целью создания рациональных стандартов, диагностических исследований и лечения [3]. Деление пневмоний по этиологическому признаку имеет принципиальное значение для определения течения, прогноза и лечения [4]

Согласно мнению экспертов Американского общества инфекционных болезней (АОИБ) и Канадского общества инфекционных болезней (КОИБ), а также Канадского торакального общества (КТО), получение данных об этиологическом спектре внебольничных пневмоний, основывающихся на доказательствах, весьма сложно.

Для эмпирической химиотерапии чрезвычайно актуальными представляются данные об этиологии нетяжелой (то есть легкой / среднетяжелой) ВП, так как 80% пациентов с пневмонией лечится в амбулаторных условиях [5].

Это связано с тем, что ни один из микробиологических методов исследования, включая полимеразную цепную реакцию, не способен идентифицировать всех потенциальных возбудителей ВП, так как каждый метод диагностики имеет существенные ограничения. Около 30% больных пневмониями имеют непродуктивный кашель, кроме того, необходимо учитывать возможную контаминацию бронхиального секрета при его прохождении через ротоглотку. Также следует учитывать возможность смешанной инфекции — сочетание типичных бактериальных и «атипичных» возбудителей, наблюдаемое менее чем в 10-40% случаев. Иммуносерологические же тесты являются скорее не клиническим, а эпидемиологическим уровнем диагностики [6].

По данным ряда российских авторов, наиболее частым возбудителем ВП является пневмококк — *Streptococcus pneumoniae*, частота встречаемости которого может достигать 30-60% [6, 7, 8, 9].

На втором месте по частоте выделения находится гемофильная палочка — 1-10%. Определенное значение в этиологии ВП имеют атипичные микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*), на долю которых в сумме приходится от 8 до 25% случаев

Работа выполнена — при содействии и под руководством д-ра мед. наук Н.И. Логвиненко

заболевания, хотя точно установить их этиологическую значимость в настоящее время сложно. В редких случаях возбудителями ВП могут быть *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и другие энтеробактерии (3-5%) [10]

Согласно данным зарубежных исследований [11], наиболее частыми возбудителями легкой / среднетяжелой ВП являлись *M. pneumoniae* (17,4-37,0%), *Str. pneumoniae* (9-11%), *C. pneumoniae* (5,3-10,7%) и *H. influenzae* (2-12%), а частота пневмонии неустановленной этиологии составляла от 41 до 55% [5].

Важная проблема в настоящее время — распространение среди пневмококков штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину. География распространенности устойчивых к антибактериальным препаратам пневмококков неоднозначна. К странам с хорошим эпидемиологическим климатом и низким уровнем пенициллинорезистентности, особенно высокой степени, относят Германию, Великобританию и большинство регионов России. Наибольшую актуальность проблема приобрела в странах Юго-Восточной Азии, где, по данным исследования GLOBAL, с 1999 по 2003 гг. выраженный рост устойчивости к пенициллину наблюдался в Китае и Таиланде. Увеличение риска инфекции, ассоциированной с макролидоустойчивыми пневмококками, характерно для Китая, Германии, Гонконга, Таиланда и Великобритании. В настоящее время в Гонконге и на Тайване, где 60 и 52,6% клинических штаммов устойчивы к пенициллину, более 75 и 91,8% соответственно — к эритромицину [12]. Также рост пенициллинрезистентных штаммов отмечен в Испании, где с 1991 по 2002 гг. их количество увеличилось с 26 до 38% [13]. Наблюдался рост устойчивости к эритромицину с 11 до 30% [14]. В России, по данным исследования ПеГАС-I, частота выделения пенициллинрезистентных пневмококков в среднем составляет 9%. Из них только 2% имеют минимальную подавляющую концентрацию (МПК) 2 мг/л [15]. В Сибири частота резистентных штаммов (3,9%) достоверно выше, чем в Москве. Уровень устойчивости к макролидам составил 6% [15].

По данным исследования этиологического спектра современных ВП среднетяжелого и тяжелого течения на госпитальном этапе, проведенного Н.И. Логвиненко в 2000-2002 гг., отмечена ведущая роль пневмококка — 64%, с высокой чувствительностью к оксациллину у 84,3%. Один штамм был определен как резистентный (1,1%), остальные — как промежуточно-резистентные. Гемофильная палочка была выделена в 6,5% случаев. При динамическом четырехкратном исследовании титров антител к атипичным возбудителям

микоплазменная этиология пневмонии подтверждена в 4,32% случаев. У 2,87% пациентов выявлена достоверная динамика титров антител к *Chlamydia psittaci*. Возбудитель не выявлен в 29,5% случаев. [16]

Учитывая неоднозначность, разрозненность и региональные особенности этиологического спектра и устойчивости к антибактериальным препаратам основных возбудителей современных внебольничных пневмоний, необходимо дальнейшее изучение вопроса с целью улучшения диагностического процесса и оптимизации программ лечения пациентов.

Материалы и методы

Проводилось изучение этиологического спектра внебольничных пневмоний на амбулаторном этапе и определение чувствительности к антибактериальным препаратам пенициллинового и макролидного ряда.

На базе МУЗ ГП №10 проведено обследование и лечение 116 больных с ВП в соответствии с приказом № 300 МЗ РФ. Среди больных с ВП преобладали женщины (60,3%) в возрасте от 18 до 74 лет; средний возраст — $47,51 \pm 14,36$ лет. Мужчин в возрасте от 19 до 79 лет было 39,7%. Средний возраст составил $47,46 \pm 16,72$ лет

Всем пациентам проводилось бактериологическое исследование мокроты на базе межрайонной централизованной бактериологической лаборатории МУЗ ДГБ №6 в соответствии с приказом МЗ РФ № 535 от 22 апреля 1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений»; методическими указаниями МЗ РФ 1983 г. «По определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков»; методическими рекомендациями МЗ РФ от 5 марта 1985 г. № 3221-85 «По определению чувствительности стрептококков к антибиотикам». Оно включало: изучение мазка с окраской по Граму с последующим посевом мокроты с идентификацией возбудителя и определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Забор мокроты проводился при поступлении, до начала антибактериальной терапии. Для исследования отбирались образцы мокроты слизисто-гнойного или гнойного характера, содержащие при микроскопическом исследовании не более 10 клеток плоского эпителия и не менее 25 лейкоцитов. Гнойность мокроты определялась количеством лейкоцитов: слизисто-гнойной мокрота считалась при количестве лейкоцитов от 25 до 50 в поле зрения, гнойной — 80-100 и более в поле зрения. Согласно международным стандар-

там, проводили определение чувствительности выделенных штаммов пневмококков с использованием метода диффузии в агар с дисками, содержащими антибиотик. Оценивали диаметр зон задержки роста вокруг дисков, включая диаметр самих дисков, с точностью до 1 мм. Оценку результатов проводили по специальной таблице, содержащей пограничные значения диаметров зон задержки роста для устойчивых и чувствительных штаммов.

При определении чувствительности *Str. pneumoniae* к оксациллину устойчивыми считались штаммы, имеющие диаметр зоны задержки роста ≤ 19 мм, чувствительными — ≥ 20 мм, к эритромицину ≤ 17 мм и ≥ 18 мм соответственно.

Фактический материал обрабатывали на персональном компьютере по программе SPSS.10 с использованием методов описательной статистики (частоты, проценты и процентное распределение, χ^2 — Пирсона). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

При исследовании этиологического спектра внебольничных пневмоний на амбулаторном этапе *Streptococcus pneumoniae* был выделен у 52 человек, что составило 44,8%; *Staph. haemoliticus* — у 11 пациентов (9,5%); *Str. pyogenes* был идентифицирован у 6 пациентов (5,2%); *Staph. epidermidis* — у 3,4%. *S. aureus* и *Escherichia coli* выявлены в 1,7% и 0,9% случаев соответственно ($\chi^2=158,034$, $df=8$, $p<0,0001$) (Рис. 1).

Часть образцов мокроты была контаминирована микрофлорой ротовой полости и верхних дыхательных путей (*Str. viridans*, *Str. faecium*) и признана негативными. Таким образом, при бактериологическом посеве возбудитель не был выявлен в 34,4% образцов мокроты.

Из рис. 1 следует, что *Str. pneumoniae* продолжает занимать лидирующее место в этиологической структуре амбулаторных внебольничных пневмоний у взрослого населения г. Новосибирска.

Редко вызывают АБП *Staph. haemoliticus*, *Str. pyogenes* и *Staph. epidermidis*, *S. aureus* и *Escherichia coli*.

Диско-диффузионный метод, который является скрининговым, позволил ориентировочно оценить чувствительность *Str. pneumoniae* к АБП у 52 пациентов. Использовались диски с оксациллином и эритромицином.

При оценке чувствительности пневмококка к оксациллину у 43 пациентов (82,7%) выявлены чувствительные штаммы. Устойчивые штаммы регистрировались у 9 пациентов — 17,3% случаев ($\chi^2=51,5$, $df=22$, $p<0,0001$) (Рис. 2).

При определении чувствительности *Str. pneumoniae* к эритромицину устойчивые штаммы регистрировались у 12 пациентов (23,1%), а чувствительные у 40 пациентов (76,9%) ($\chi^2=42,5$, $df=20$, $p=0,002$) (Рис. 3).

При сравнительной оценке чувствительности штаммов *Str. pneumoniae* к АБП выявлено, что данный возбудитель сохраняет хорошую чувствительность к препаратам пенициллинового ряда. К макролидам более часто отмечается устойчивость.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод о том, что *Streptococcus pneumoniae* является наиболее распространенным возбудителем в этиологическом спектре амбулаторных внебольничных пневмоний в Новосибирске. Он сохраняет высокую чувствительность к АБП пенициллинового ряда — 82,7% штаммов.

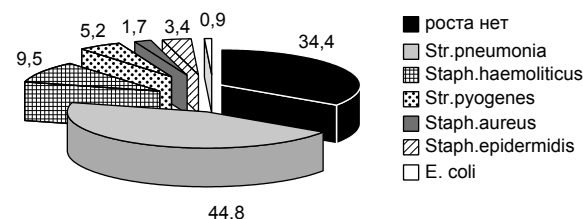


Рис. 1. Этиологическая структура амбулаторных внебольничных пневмоний

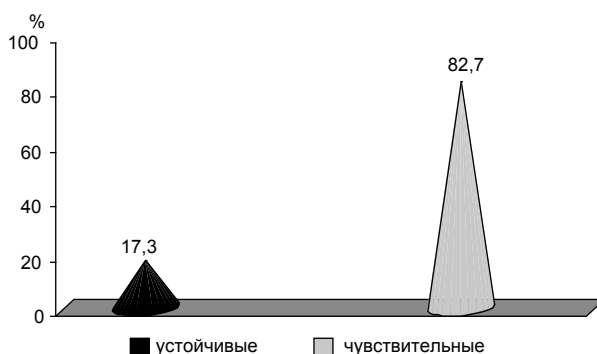


Рис. 2. Чувствительность к оксациллину *Str. pneumoniae*

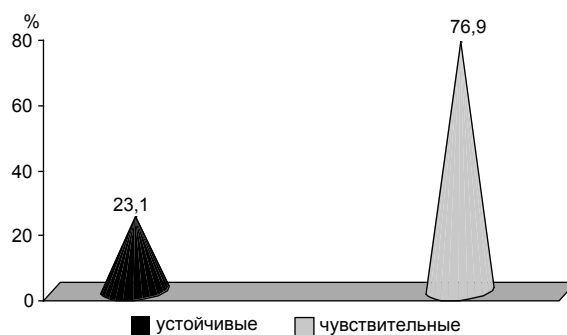


Рис. 3. Чувствительность к эритромицину *Str. pneumoniae*

Изложенное является основанием для более широкого использования полусинтетических защищенных пенициллинов в качестве стартовой антибактериальной терапии амбулаторных ВП.

THE ROLE OF STR.PNEUMONIA IN ETIOLOGY OF OUT-HOSPITAL PNEUMONIA AND ITS SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL DRUGS

Ponikarovskaya L.A.

The data confirming the etiological structure of community-acquired pneumonias (CAP) are quite relevant for planning initial empirical antimicrobial treatment, as 80% of patients suffering from pneumonia receive outpatient treatment. According to the number of Russian and foreign researches, the contribution of *Str. Pneumoniae* in the etiological spectrum of CAP is of an ambiguous nature. An important problem now is the fact that drug – resistance strains to penicillin and erythromycin are spread among pneumococcus. The etiological spectrum of CAP was studied at the out-patient stage, and its approximate susceptibility to antibiotics of penicillin series and macrolides was determined by means of the screening and disco-diffuse method. *Str. Pneumoniae* continues to be the leading pathogen in the etiological structure of CAP – 44,8% ($\chi^2=158,034$, $df=8$, $p<0,0001$). It retains high susceptibility to antibiotics of penicillin series – 82,4% of strains (to oxacilline).

Литература

1. Чучалин, А. Г. Пульмонология в России и пути ее развития / А.Г. Чучалин // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8. — № 7. — С. 1-5.
2. Сильверстов, В.П. История изучения пневмонии / В.П. Сильверстов // Терапевтический архив. — 2000. — № 3. — С. 32-35.
3. Федченко, Г.Г. Рентгенологическая диагностика внебольничных пневмоний / Г.Г. Федченко // Консилиум. По материалам симпозиума «Федеральная программа по диагностике и лечению внебольничных пневмоний у взрослых в России. — 2002. — С. 9.
4. Никонова, Е.В. Пневмония: эпидемиология, классификация, клинико-диагностические аспекты / Е.В. Никонова, А.Г. Чучалин, А.Л. Черняев // Русский медицинский журнал. — 1997. — Т. 5. — № 15. — С. 2-3.
5. Синопальников, А.И. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией / А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский // Клиническая микробиология и антимикробная хими-

отерапия. — 2001. — Т. 1. — №3. — С. 54-68.

6. Карпов, О.И. Комплаенс антибиотикотерапии инфекций нижних дыхательных путей / О.И. Карпов // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Т. 44. — №8. — С. 37-45.

7. Антибактериальная терапия пневмоний у взрослых: Учеб. пособие / С.М. Навашин, А.Г. Чучалин, Ю.Б. Белоусов и др. — М., 1998. — С. 28.

8. Чижман М. Этиология внебольничной пневмонии и резистентность к антимикробным препаратам основных возбудителей инфекции дыхательных путей: европейский взгляд / М.Чижман // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2003. — Т. 5. — Приложение 3. — С. 3-8.

9. Яковлев, С.В. Новое поколение фторхинолонов — новые возможности лечения внебольничных инфекций дыхательных путей / С.В. Яковлев // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46. — № 6. — С. 38-39.

10. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, И. А. Синопальников, С.В. Яковлев, Л.С. Страчунский. — М., 2003. — С. 30.

11. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia the frequency of atypical agents and clinical course / T.J. Marrie, R.W. Peeling, M.J. Fine et al. // Am. J. Med. — 1996. — Vol. 101. — P. 508-515.

12. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *S. Pneumoniae*, *H. Influenzae* and *M/catarrhalis* in the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997-1999 / D.J. Hoban, V.G. Doern, A.C. Fluit, M. Roussel-Delvallez et al. // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 32. — Suppl. 2. — P. 81-93.

13. *St. pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain / F. Baquero, J.J. Granizo, L. Aguilar, J. Casal et al. // J. Antimicrob. Chemother. — 2000. — Vol. 46 — P. 767-773.

14. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995 / G.V. Doern, K.P. Heilmann, H.K. Huynh, P.R. Rhomberg et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45. — P. 1721-1729.

15. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1) / Р.С. Козлов, О.И. Кречикова, О.В. Сивая и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — Т. 4. — №3. — С. 267-277.

16. Логвиненко Н.И. Некоторые особенности этиологии, клиники, влияние генетических факторов на формирование воспаления (на модели современных пневмоний в Новосибирске): Автореф. дис. ... доктора мед. наук / Н.И. Логвиненко. — Барнаул, 2003. — С. 16-18.