

М.Н.Зубков

Этиология и патогенез внебольничных пневмоний у взрослых

Городская клиническая больница № 23 им. "Медсантруд", Москва

M.N.Zubkov

Etiology and pathogenesis of community-acquired pneumonia in adults

Введение

Внебольничные пневмонии (ВП) относятся к наиболее распространенным заболеваниям инфекционной (преимущественно бактериальной) этиологии у людей всех возрастных групп и сопровождаются высокой смертностью, особенно среди лиц пожилого возраста и новорожденных. Впервые убедительные доказательства инфекционной природы пневмонии были получены в 1882–1883 гг. *Friedlander*, обнаружившим микробы в легочной ткани более чем у 50 умерших больных. Однако лишь в 1886 г. *Weichselbaum* провел первое всеобъемлющее микробиологическое изучение этиологической структуры пневмонии у 129 больных, где показал роль *Streptococcus pneumoniae* в 94 случаях (72,8 %), *Klebsiella pneumoniae* в 9 случаях (6,9 %), *S. aureus* в 5 случаях (3,8 %). В XX в. основные открытия связаны с установлением этиологической роли "атипичных" возбудителей. В 1930 г. в Швейцарии и одновременно в Англии, Германии и США был открыт возбудитель пситтакоза *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*, хотя само заболевание было описано на 50 лет раньше — в 1880 г. В 1933 г. с открытием "Агента Итона", названного впоследствии *Mycoplasma pneumoniae*, появился термин "атипичная пневмония", предложенный *Reimann*. В том же году в США был открыт вирус гриппа, а в 1937 г. в Англии — возбудитель Кулиорадки — *Coxiella burnetii*, в 1977 г. в Австралии — *Legionella pneumophila*, в 1986 г. в США — *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*.

Дальнейшая эволюция представлений о разнообразии этиологической структуры ВП шла параллельно с совершенствованием методов индикации микробных возбудителей и их маркеров, появлением новых технологий, основанных на молекулярно-биологических подходах к этиологической диагностике бронхолегочных инфекций. В настоящее время описаны более 100 микроорганизмов, способных вызывать ВП, почти все они были хотя бы однократно обнаружены при биопсии легочной ткани. Однако даже самые современные микробиологические методы ввиду существенных ограничений не способны идентифицировать всех потенциальных воз-

будителей ВП, поэтому у 30–50 % больных этиологию инфекционного процесса установить не удастся.

Патогенез

Противоинфекционную защиту нижних дыхательных путей (НДП) обеспечивают механические факторы (аэродинамическая фильтрация, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чихание, колебательные движения мерцательного эпителия слизистой бронхов), а также механизмы неспецифического и специфического клеточного и гуморального иммунитета. У 70 % здоровых людей во время сна отмечается физиологический феномен аспирации секрета ротоглотки, однако в норме кашлевой рефлекс, мукоцилиарный клиренс, антибактериальная активность макрофагов и секреторных иммуноглобулинов обеспечивают быструю элиминацию инфицированного секрета из НДП и их стерильность. При нарушении механизмов защиты легких создаются благоприятные условия для развития пневмонии.

Ведущим патогенетическим механизмом, обуславливающим развитие ВП, является микроаспирация бактерий, составляющих нормальную микрофлору секрета верхних дыхательных путей (ВДП). При этом имеет значение массивность инфицирующей дозы микроорганизмов или их повышенная вирулентность на фоне снижения противоинфекционной защиты НДП. Примером может служить возникновение пневмококковой ВП, инфицирование легких *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Менее часто наблюдающийся путь возникновения пневмонии — вдыхание аэрозоля, содержащего возбудитель, что обычно отмечается при инфицировании "атипичными" микроорганизмами — *L. pneumophila*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*.

Еще меньшее значение по частоте встречаемости имеют гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит трехстворчатого клапана, септический тромбофлебит вен таза) и непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных тканей (абсцесс

печени, проникающие ранения грудной полости и др.). Этиологическими агентами при этих патогенетических вариантах ВП могут быть *Staphylococcus spp.*, грамотрицательные бактерии, анаэробные микроорганизмы, что не исключает их участия в реализации других механизмов развития ВП.

Таким образом, исходя из патогенеза ВП, их этиологическая структура чаще всего представлена микрофлорой ВДП, состав которой может отличаться у различных пациентов в зависимости от внешней среды, окружающей индивида, возраста, общего состояния здоровья, наличия сопутствующих заболеваний, предшествующей антибактериальной терапии. Учет этих особенностей важен для прогнозирования этиологии ВП, планирования тактики микробиологического обследования пациента и выбора рациональной эмпирической антимикробной терапии.

Этиология

Изучению этиологии ВП посвящены множество зарубежных и меньшее число отечественных публикаций. Казалось бы, этих работ вполне достаточно для получения полной и объективной картины этиологической структуры ВП. Однако сопоставление результатов разных исследователей может ввести в заблуждение, если не учитывать следующие факторы:

- условия оказания медицинской помощи больным ВП (на амбулаторном этапе или в соматическом отделении стационара либо в отделении реанимации и интенсивной терапии — ОРИТ);
- особенности популяции пациентов (возраст; наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний — ХОБЛ, иммунодефицитных состояний, алкоголизма; предшествующая антибактериальная терапия; пребывание в доме престарелых или других изолированных коллективах);
- эндемичные особенности региона и эпидемиологическую обстановку во время проведения исследования;
- характер и адекватность исследуемых материалов, чувствительность и специфичность применяемых диагностических методов, критерии оценки получаемых результатов.

Соотношение госпитализированных больных ВП отличается в разных странах, также различны критерии госпитализации пациентов в ОРИТ и показания к проведению интубации легких. Поэтому стационарные пациенты в одном сравниваемом исследовании могут частично или полностью соответствовать амбулаторным больным в другом исследовании, что усложняет проведение сравнительной оценки полученных данных.

Немаловажную роль играют популяционные факторы. Так, возрастной критерий во многом определяет частоту микоплазменной инфекции, которая снижается к старости. Это справедливо и для легионеллезной инфекции. Не подлежат сравнению исследования, где различия в пациентах с иммунодефицитами

превышают 25 %, между тем не во всех работах принимается во внимание эта категория больных, равно как и с другими сопутствующими заболеваниями.

Этиология ВП может меняться в зависимости от времени года (например, для Ку-лихорадки более обычным является весенний период), либо варьироваться в более длительные временные интервалы (например, микоплазменная инфекция возникает с периодичностью 4–7 лет, преимущественно в осенне-зимний период). Поэтому исследования по изучению этиологии ВП должны охватывать достаточно продолжительный отрезок времени с учетом сезонных колебаний и эпидемиологической природы потенциальных возбудителей. Следует также учитывать географию региона, которая может откладывать отпечаток на этиологическую структуру ВП (например, легионеллез более актуален для Средиземноморских стран и необычен для Северной Европы; *Coxiella burnetii* практически не встречается в Скандинавских странах, но является 2-м по частоте возбудителем ВП после пневмококка на северо-западе Испании).

При сравнении разных исследований важно, чтобы в них использовались одинаковые методические подходы и правильно интерпретировались результаты. В реальности этого трудно достичь, несмотря на то, что формально в подавляющем большинстве работ соблюдаются необходимые требования к этиологической диагностике ВП. Например, в исследованиях, где уделено повышенное внимание пневмококку, частота его обнаружения будет выше, чем в другом, казалось бы, аналогичном исследовании [1].

На основе изучения результатов 41 проспективного исследования этиологии ВП у взрослых был получен этиологический "портрет" пневмонии разных категорий больных в Европейских странах (табл. 1).

Как у амбулаторных, так и у госпитализированных больных, включая ОРИТ, этиология ВП пред-

Таблица 1
Этиологическая структура ВП
у разных категорий больных (в %) [2]

Микро-организмы	Амбулаторные (n = 9)*	Госпитализированные (n = 23)	ОРИТ (n = 13)
<i>S. pneumoniae</i>	19,3	25,9	21,7
<i>H. influenzae</i>	3,3	4,0	5,1
<i>Legionella spp.</i>	1,9	4,9	7,9
<i>S. aureus</i>	0,2	1,4	7,6
<i>M. catarrhalis</i>	0,5	2,5	
<i>Enterobacteriaceae</i>	0,4	2,7	7,5
<i>M. pneumoniae</i>	11,1	7,5	2
<i>C. pneumoniae</i>	8	7	
<i>C. psittaci</i>	1,5	1,9	1,3
<i>C. burnetii</i>	0,9	0,8	0,2
Вирусы	11,7	10,9	5,1
Прочие	1,6	2,2	7,4
Не установлены	49,8	43,8	41,5

Примечание: * — в скобках указано число проспективных исследований.

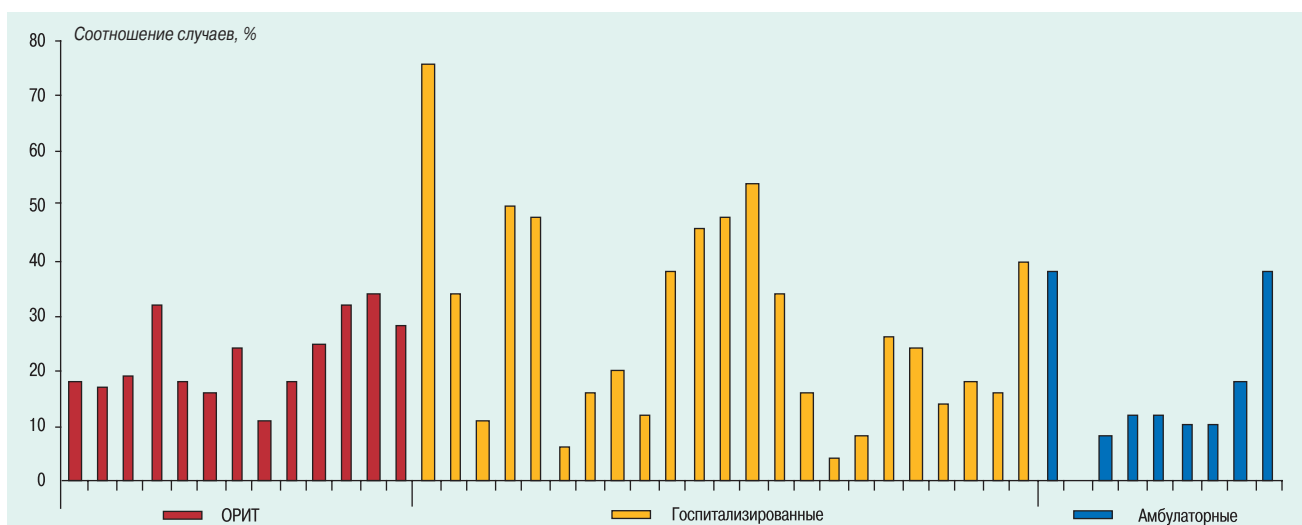


Рис. 1. Частота идентификации *S. pneumoniae* в проспективных исследованиях [2]. (По оси абсцисс — результаты отдельных исследований)

ставлена достаточно широким и практически одинаковым перечнем возбудителей, однако многие из них отличаются по частоте у разных категорий больных. *S. pneumoniae* превалирует над другими патогенами, а у госпитализированных больных возбудитель встречается чаще. Однако при рассмотрении результатов каждого проспективного исследования в отдельности обращает на себя внимание широкая вариабельность частоты выявления пневмококковой инфекции, вне зависимости от категории больных (рис. 1), что, скорее всего, связано с методическими различиями в идентификации *S. pneumoniae*.

Инфекции, обусловленные *S. aureus*, *Legionella spp.* и представителями *Enterobacteriaceae*, значительно чаще выявляются у больных, находящихся в ОРИТ, что подразумевает более тяжелое течение ВП. Причем усредненные показатели частоты возникновения инфекции (табл. 1) коррелируют с результатами отдельных исследований (рис. 2). Однако следует отметить сложность интерпретации результатов диагностики грамотрицательной инфекции из-за недостатка объективных критериев, поскольку, как пра-

вило, она диагностируется только на основании выделения возбудителей из мокроты. Частота микоплазменной инфекции возрастает по мере снижения тяжести заболевания, и она редко встречается у пациентов ОРИТ (рис. 3). *H. influenzae* является истинным возбудителем ВП, хотя определяется нечасто. К числу редких этиологических агентов относятся *M. catarrhalis*, *C. burnetii* и *C. psittaci* (часто прослеживаются контакты с птицами). Истинное значение *C. pneumoniae* при ВП недостаточно изучено. В отдельных Европейских странах хламидийная инфекция носит эпидемический характер и часто осложняется бактериальной инфекцией. Остается неясной роль вирусов, а именно: являются ли они первичными этиологическими агентами ВП либо только инициируют развитие вторичной бактериальной инфекции. Очевидно, ответ будет получен по мере совершенствования методов их детекции в рутинной практике.

Удельный вес смешанных инфекций при ВП обычно не превышает 10 %, однако в отдельных исследованиях этот показатель достигает 27 % [3], а у лиц старше 60 лет — 54 % [4]. Различия могут быть обус-

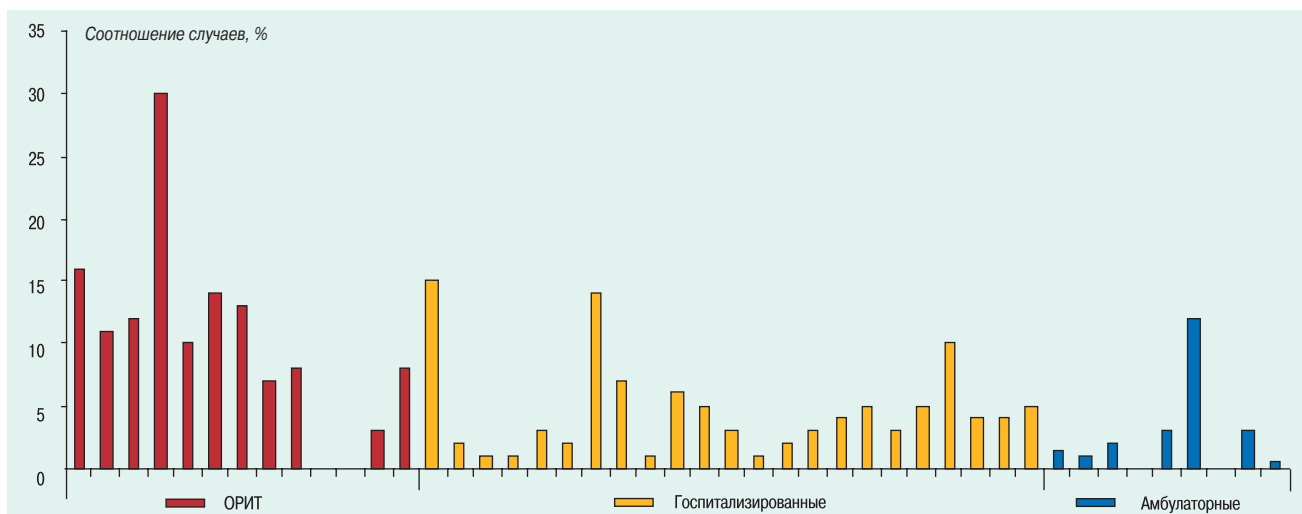


Рис. 2. Частота идентификации *Legionella spp.* в проспективных исследованиях [2]. (По оси абсцисс — результаты отдельных исследований)

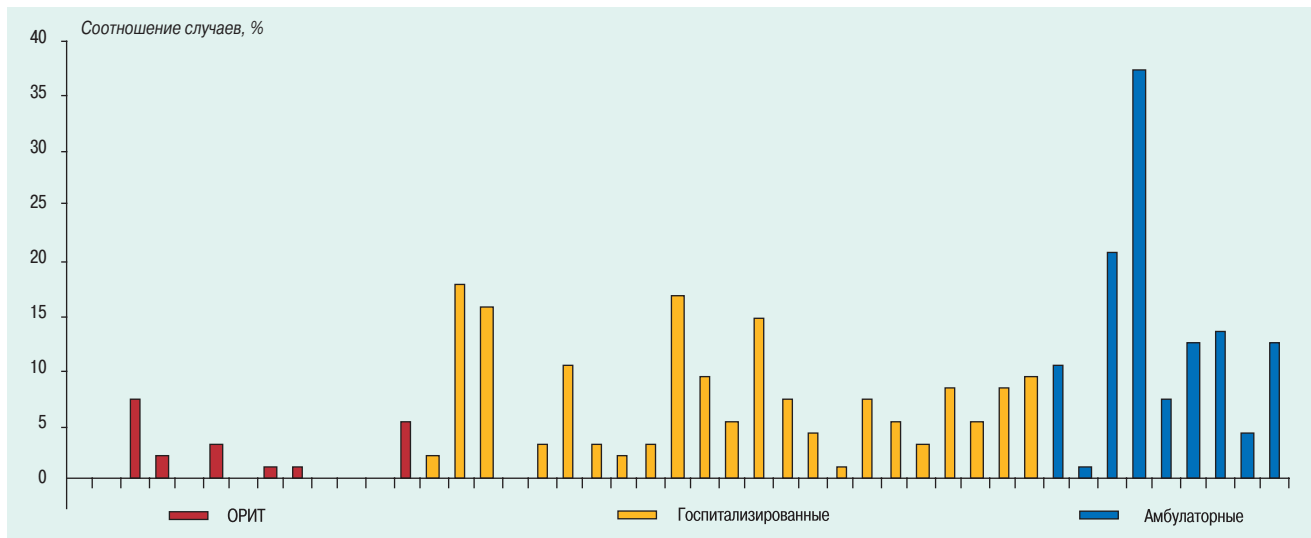


Рис. 3. Частота идентификации *M. pneumoniae* в проспективных исследованиях [2]. (По оси абсцисс — результаты отдельных исследований)

ловлены неодинаковыми методическими подходами к диагностике ВП. Кроме того, при обнаружении 2 возбудителей трудно определить роль каждого из них: являются ли они равнозначными этиологическими агентами, либо один инициирует нарушение слизистой бронхов, а другой вызывает ВП.

В каждой из 3 категорий больных наиболее многочисленную группу составляют пациенты с неустановленной этиологией ВП. В числе причин может быть неинфекционная природа заболевания, имитирующего пневмонию, а также микроорганизмы, трудно выделяемые обычными методами (анаэробы, некультивируемые формы бактерий или еще не описанные микробы). Однако отдельные работы свидетельствуют, что основная причина заключается в недостаточном внимании к выявлению *S. pneumoniae*. Доказательством тому служит сходное клиническое течение и клиничко-лабораторные данные при сравнении этих пневмоний с пневмококковыми ВП [5], а также повышение результативности этиологической расшифровки ВП до 75 % при более тщательной диагностике пневмококковой инфекции [6, 7].

Во многих исследованиях прослежена взаимосвязь между этиологией ВП и эпидемиологическими факторами, влияющими на развитие заболевания. Эти наблюдения нашли отражение в авторитетных зарубежных руководствах по лечению пневмонии (табл. 2).

Представленные в табл. 2 данные позволяют в соответствующих ситуациях определить направление диагностического поиска этиологических агентов ВП и тактику эмпирической антимикробной терапии.

Микробиологическая диагностика

В рутинной практике следует стремиться к установлению этиологии ВП. Это позволяет: во-первых, проводить целенаправленную (этиотропную) антимикробную терапию у конкретного больного, снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций и индуцированной антибиотикорезистентности возбу-

дителя в процессе лечения; во-вторых, получить данные о возникновении инфекций, требующих проведения мер по инфекционному контролю (например, легионеллеза) или профилактических мероприятий у контактных лиц (*M. tuberculosis*); накопить сведения о новых (*Hantaviruses*) или резистентных возбудителях; избежать необоснованного избыточного применения антибиотиков в популяции, и, в-третьих, улучшить показатели стоимости—эффективности за счет использования для терапии антибиотика узкого спектра, что является более дешевым в лечении и менее вредным для больного.

Результативность и достоверность этиологической диагностики ВП во многом зависят от своевременного получения полноценного биологического материала и его адекватности целям исследования, чувствительности и специфичности применяемых методов и их комбинаций, правильной трактовки полученных результатов. Необходимо соблюдать разумный баланс между интенсивностью и инвазивностью проводимых у пациента диагностических процедур и назначением эмпирической антибактериальной терапии без установления точного этиологического диагноза. Этиологическую диагностику ВП крайне затрудняет следующее: отсутствие мокроты на ранних сроках заболевания у 10–30 % больных; невозможность получения бронхиального секрета инвазивными методами из-за тяжести состояния больного, недостаточной квалификации медперсонала либо по другим причинам; контаминация бронхиального содержимого микрофлорой ВДП и полости рта; высокий уровень носительства *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и других условных патогенов (от 5 до 60 % — в разных возрастных группах и коллективах населения); применение антибактериальных препаратов на догоспитальном этапе.

У пациентов с ВП, лечение которых проводится в амбулаторных условиях, рутинные микробиологические исследования (мокроты, крови и др.) не рекомендуются. Только при неэффективности стартовой эмпирической антимикробной терапии показано

бактериологическое исследование мокроты. Серодиагностика может понадобиться в период эпидемий (например, легионеллеза, микоплазменной инфекции) или по особым клиническим и эпидемиологическим причинам.

У госпитализированных пациентов набор исследований определяется тяжестью заболевания, наличием эпидемиологических факторов риска, неэффективностью проводимой эмпирической терапии. Так как пневмококковая ВП в первые дни болезни в 20–30 % случаев сопровождается транзиторной бактериемией, обычно рекомендуется посев крови, взятой 2 раздельными венопункциями с интервалом 30–40 мин, что снижает частоту ложноположительных результатов за счет бактерий-контаминантов кожи на 70 %. Более длительная бактериемия служит неблагоприятным прогностическим признаком. При этом концентрация микробов в крови взрослого обычно < 10 КОЕ / мл (чаще всего < 1 КОЕ / мл). Рост гемокультуры удается получить в 100 % при концентрации микробов в крови ≥ 3 КОЕ / мл, поэтому оптимальный объем крови для исследования — 20–30 мл, а соотношение крови и жидкой питательной среды должно быть не менее чем 1 : 5 и не более чем 1 : 10. Несоблюдение этих условий снижает результативность анализа.

Бактериологическое исследование мокроты с полуколичественной оценкой выделенной микрофлоры позволяет выявить диагностически значимые титры возбудителя ($\geq 10^6$ КОЕ / мл), а предварительная микроскопия мазков в окраске по Граму при малом увеличении (объектив $\times 10$) — оценить качество биоматериала по наличию в поле зрения

полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ), или "клеток воспаления". В гнойной мокроте число ПЯЛ в поле зрения обычно ≥ 25 , а эпителиальных клеток ≤ 10 . Такой образец признается качественным и пригодным для посева. Бактериоскопический метод позволяет также судить о наличии и характере микробных клеток в патологическом материале. Например, обнаружение грамположительных ланцетовидных диплококков свидетельствует о присутствии пневмококка (рис. 4). Бактериоскопия относится к экспресс-методам и позволяет получить результат в течение 1 ч. Чувствительность, по разным оценкам, варьируется от 35 до 96 %, а специфичность — от 12 до 85 % [10–13]. В связи с этим диагностическое значение бактериоскопического метода в основном ограничивается пневмококковой инфекцией, при том что совпадение с результатами культуральной диагностики в лучшем случае составляет 75 % [14].

Результативность и специфичность бактериологической диагностики (посева) зависят не только от качества и сроков доставки материала (мокроты, браш-биоптатов, бронхиальных смывов, плевральной жидкости), но также от выбора адекватных питательных сред, условий культивирования микроорганизмов и правильной их идентификации. Например, *S. pneumoniae* нуждается в повышенном содержании CO_2 , поэтому инкубация посевов в обычной атмосфере неизбежно ведет к ложноотрицательным результатам. Основным тестом, позволяющим дифференцировать пневмококк от сходных с ним по характеру гемолиза эритроцитов на кровяном агаре зеленающих стрептококков, является его чувствительность к оптохину. Однако растет число сообщений о приобрете-

Таблица 2
Взаимосвязь эпидемиологических и других факторов с этиологией ВП [1, 8, 9]

Факторы	Возможная этиология
ХОБЛ, курение	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> (чаще нетипируемые штаммы), <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp.
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, ГОБ*, <i>M. tuberculosis</i>
Иммунодефициты, нейтропения	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , ГОБ, <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Mycobacterium</i> spp., <i>Candida</i> spp., цитомегаловирусы
Пребывание в доме для престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , ГОБ, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Несанированная полость рта	Анаэробы
Эпидемия легионеллеза	<i>Legionella</i> spp.
Контакт с летучими мышами	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Контакт с птицами	<i>C. psittaci</i>
Контакт с кроликами	<i>Francisella tularensis</i>
Путешествие на Юго-Запад США	Кокцидиомикоз
Контакт с сельхоз. животными	<i>Coxiella burnetii</i>
Эпидемия гриппа	Вирус гриппа, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Риск аспирационной ВП (психическая заторможенность, энцефалопатия, травма, цереброваскулярные заболевания)	Анаэробы микрофлоры полости рта (<i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Veillonella</i> spp.)
Структурная патология легких (бронхоэктазы, муковисцидоз и др.)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp.
Внутривенное употребление наркотиков	<i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Pneumocystis carinii</i>
Обструкция дыхательных путей	Анаэробы
Предшествующая антибактериальная терапия	Пенициллинорезистентные <i>S. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i>

Примечание: * — грамотрицательные бактерии (ГОБ).

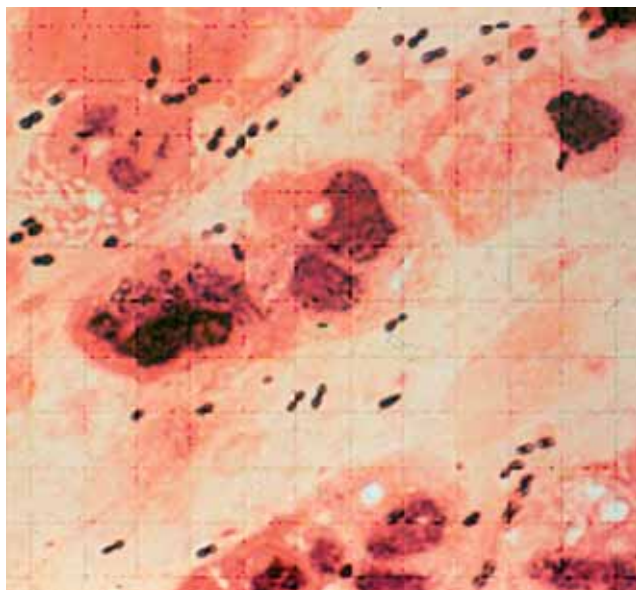


Рис. 4. Превмококки в гнойной мокроте. Окраска по Грамму. Световая микроскопия (объектив $\times 90$)

нии *S. pneumoniae* резистентности к оптохину [15]. Альтернативными тестами служат чувствительность к солям желчных кислот и латекс-агглютинация с поливалентной пневмококковой антисывороткой, но и эти тесты не всегда дают однозначные результаты. Точная идентификация таких изолятов возможна только с помощью малодоступного ПЦР-метода. Эта проблема пока не достигла угрожающих размеров, но отмечаемое во всем мире снижение частоты пневмококковой инфекции, вероятно, связано не только с изменением ее эпидемиологии, но и с возрастающими трудностями индикации *S. pneumoniae*. Культуральная диагностика ВП охватывает не более 40 % вероятных возбудителей, а при трактовке результатов существует опасность переоценки роли выделенных условных патогенов, которые могут оказаться колонизирующей микрофлорой.

Повторное микробиологическое исследование мокроты проводится в следующих случаях: при некачественно взятом материале во время первого исследования; неэффективности антибактериальной терапии; затяжном течении ВП; появлении рентгенологических, клинических, лабораторных данных, указывающих на возникновение суперинфекции; выделении нетипичных условных патогенов в диагностических титрах.

Серологические методы при наличии антительных диагностикумов позволяют выявить возбудителей ВП непосредственно в материалах, обычно используемых для посевов. Их чувствительность и специфичность зависят от качества диагностикумов, а разрешающая способность — от вида серологической реакции, на которой основан метод. Как правило используются реакции иммунофлюоресценции, латекс- и ко-агглютинации, иммуноферментный анализ (в частности, для обнаружения легионеллезного антигена в моче, появляющегося на 5–10-й

день после первых симптомов болезни; чувствительность — 66 %, специфичность — 100 %), встречный иммуноэлектрофорез, иммунохроматографический тест (для обнаружения пневмококкового С-полисахарида в моче используют набор *BINAX NOW*, обеспечивающий чувствительность до 86 % и специфичность 94 %). При выявлении капсульных антигенов пневмококка в сыворотке крови, в моче и в мокроте чувствительность теста латекс-агглютинации составляет соответственно 40; 60–70 и 93 % [16–20].

Методы серодиагностики применяются для выявления антител чаще в парных сыворотках больных (взятых с интервалом 7–10 дней), как правило, при подозрении на ВП, обусловленные "атипичными" возбудителями (хотя достаточно перспективным для диагностики пневмококковой инфекции является определение антител к пневмолизину). При этом диагноз ставят либо по установленным диагностическим титрам антител разных классов (IgM, IgA и реже — IgG), либо по нарастанию их титра в 4 и более раз [21–23].

Все большее применение в диагностике ВП находят молекулярно-генетические методы, основанные на гибридизации нуклеиновых кислот и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Арсенал диагностикумов расширяется, но сами методы остаются мало доступными в рутинной практике [23, 24].

В зарубежных руководствах этиологический диагноз ВП по степени достоверности подразделяют на "определенный" и "вероятный" [8]. "Определенный" диагноз включает в себя следующие критерии:

- выделение возбудителя из крови или плевральной жидкости;
- обнаружение антигена *L. pneumophila* или *S. pneumoniae* в моче;
- четырехкратное нарастание титра антител к *L. pneumophila* ($\geq 1 : 128$), *M. pneumoniae* ($\geq 1 : 160$), *C. pneumoniae* (IgM, IgG, IgA);
- однократное увеличение IgM *C. pneumoniae* $\geq 1 : 32$.

"Предположительный" диагноз основывается на следующих критериях:

- выделение предполагаемого патогена из мокроты с одновременным его обнаружением в окраске по Граму;
- обнаружение антител к *L. pneumophila* в титре $\geq 1 : 024$ в разгар болезни или на этапе выздоровления;
- обнаружение антител к *M. pneumoniae* в титре $\geq 1 : 160$ в разгар болезни или на этапе выздоровления;
- обнаружение антител к *C. pneumoniae* — IgG $\geq 1 : 512$ или IgA $\geq 1 : 512$.

Антибиотикорезистентность основных возбудителей ВП

В современных условиях при выборе тактики антимикробной терапии ВП необходимо учитывать не

только спектр наиболее вероятных возбудителей, но и тенденции формирования антибиотикорезистентности ведущих этиологических агентов.

S. pneumoniae

Важной проблемой является рост числа штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину. В некоторых странах (Испания, Франция, США) удельный вес резистентных к пенициллину пневмококков достигает 26–28 % [25, 26]. Так как механизм резистентности связан не с продукцией β -лактамаз (БЛ), а с модификацией мишени действия антибиотика — пенициллинсвязывающих белков, ингибиторзащищенные пенициллины также не эффективны, как природные и аминопенициллины. Обычно устойчивость пневмококка к пенициллину ассоциируется с устойчивостью к цефалоспорином I–II поколений, макролидам, тетрациклином и ко-тримоксазолу. Россия относится к странам с низким уровнем резистентности. По данным локальных исследований, в Москве частота устойчивых штаммов составляет 2 %, штаммов с промежуточной устойчивостью — 10 % [27], что позволяет использовать при лечении ВП амоксициллин и цефалоспорины. В то же время продолжает расти резистентность пневмококков к тетрациклам (34–43 %) и ко-тримоксазолу (14–38 %), в отличие от низкого уровня резистентности к макролидам (4 %), которые могут применяться при лечении ВП в амбулаторных условиях в виде монотерапии. Ранние фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин) характеризуются низкой активностью против пневмококков (риск клинического и бактериологического неуспеха при лечении). Более поздние препараты этой группы (левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин) отличаются высокой антипневмококковой активностью, а при их использовании не выявлено резистентности в России.

H. influenzae

Основным механизмом развития устойчивости *H. influenzae* является продукция БЛ широкого спектра, которые способны разрушать природные и полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения, частично цефаклор. Среди стран Западной Европы наиболее высокий уровень резистентности к ампициллину наблюдается в Испании (23,8 %) и во Франции (34,8 %) [28]. В России частота продукции БЛ *H. influenzae* не превышает 5 % [29]. Крайне редко встречается устойчивость к ранним фторхинолонам (ципрофлоксацину, офлоксацину, ломефлоксацину). Макролиды обладают клинически значимой активностью. Сохраняется чувствительность к ко-амоксиклаву, азитромицину, цефуоксиму, ципрофлоксацину, левофлоксацину.

M. catarrhalis

80–90 % штаммов продуцирует БЛ, разрушающие бензилпенициллин, аминопенициллины и цефалоспорины I поколения. Активность БЛ полностью подавляется ингибиторами, поэтому амоксициллин / клавуланат сохраняет активность, как и цефалоспо-

рины II поколения, фторхинолоны, и, в определенной мере, макролиды.

S. aureus

Стафилококковая инфекция встречается редко, но ее значение возрастает у больных пожилого возраста, у алкоголиков и наркоманов, а также после перенесенного гриппа. Около 70–80 % штаммов продуцируют БЛ, разрушающие природные и полусинтетические пенициллины, кроме оксациллина и метициллина. Однако БЛ полностью подавляются ингибиторами и не способны разрушать цефалоспорины и карбапенемы. Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* (MRSA) не характерны для ВП, но могут выделяться у больных при муковисцидозе. Против MRSA активны гликопептиды (ванкомицин), оксазолидиноны (линезолид) и рифампицин (в 80 % случаев).

M. pneumoniae

Природно устойчивы к БЛ-антибиотикам. Сохраняют чувствительность к макролидам и тетрациклам, а новые фторхинолоны по активности превосходят ранние фторхинолоны.

C. pneumoniae

Устойчивы к БЛ, аминогликозидам, но чувствительны к макролидам и тетрациклам. Высокой активностью характеризуются респираторные фторхинолоны, а из ранних фторхинолонов наибольшей активностью обладает офлоксацин.

L. pneumophila

Наиболее высокой природной активностью обладает рифампицин, эритромицин и другие макролиды, респираторные и ранние фторхинолоны.

Таким образом, несмотря на заметные достижения в изучении этиологической структуры ВП, их диагностика в повседневной клинической практике сопряжена с определенными трудностями, обусловленными многообразием возбудителей и отсутствием универсальных и всецело достоверных методов индикации микробных агентов и их маркеров. Лишь комплексное использование бактериологических, серологических и, в перспективе, молекулярно-генетических методов может способствовать повышению эффективности микробиологической диагностики ВП.

Литература

1. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in Adults. Thorax 2001; 56 (suppl. 4): 1–64.
2. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. Eur. Respir. J. 2002; suppl. 36: 20s–27s.
3. Lim W.S., Macfarlane J.T., Boswell T.C. et al. Study of community-acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implication for management guidelines. Thorax 2001; 56: 296–301.
4. Ноников В.Е., Зубков М.Н., Гугуцидзе Е.Н. Пневмококковая пневмония у лиц старше 60 лет: особенности специфического гуморального иммунного ответа. Пульмонология 1991; 1: 15–19.

5. Farr B.M., Kaiser D.L., Harrison B.D.W., Connolly C.K. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989; 44: 1031–1035.
6. Macfarlane J.T., Finch R.G., Ward M.J., Macrae A.D. Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982; 2: 255–258.
7. Зубков М.Н., Гугуцидзе Е.Н. Микробиологические аспекты диагностики пневмоний. *Пульмонология* 1997; 1: 41–45.
8. Bartlett J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. et al. Guidelines from the Infection Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 31: 347–382.
9. American Thoracic Society. Guidelines of the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1730–1754.
10. Thorsteinsson S.B., Musher D.M., Fagan T. The diagnostic value of sputum culture in acute pneumonia. *J.A.M.A.* 1975; 233: 894–895.
11. Boerner D.F. The value of the sputum Gram stain in community-acquired pneumonia. *J.A.M.A.* 1982; 247: 642–645.
12. Kalin M., Lindberg A.A., Tuneval G. Etiological diagnosis of bacterial pneumonia by Gram stain and quantitative culture of expectorates. *Scand. J. Infect. Dis.* 1983; 15: 153–160.
13. Lentino J.R., Lucks D.A. Nonvalue of sputum culture in the management of lower respiratory tract infection. *J. Clin. Microbiol.* 1987; 25: 758–762.
14. Glaister D. Early detection of lower respiratory tract infection: the value of Gram-stained sputum smear. *Med. Lab. Sci.* 1991; 48: 175–177.
15. Verhelst R., Kajjalainen T., De Baere T. et al. Comparison of five techniques for identification of optochin-resistant pneumococcus-like isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 3521–3525.
16. Holmberg H., Holme T., Krook A. Detection of C polysaccharide in *Streptococcus pneumoniae* in the sputa of pneumonia patients by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* 1985; 22: 111–115.
17. Holmberg H., Krook A. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay with coagglutination and latex agglutination for rapid diagnosis of pneumococcal pneumonia by detecting antigen in sputa. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1986; 5: 282–286.
18. Boeresma W.G., Lowenberg A., Lolloway Y. Pneumococcal capsular antigen detections and pneumococcal serology in patients with community-acquired pneumonia. *Thorax* 1991; 46: 902–906.
19. Burman L.A., Trollfors B., Andersson B. Diagnosis of pneumonia by cultures, bacterial and viral antigen detection tests and serology with special reference to antibodies against pneumococcal antigen. *J. Infect. Dis.* 1991; 163: 1087–1095.
20. Capeding M.R.Z., Nohynek H., Ruutu P. Evaluation of a new tube latex agglutination test for detection of type-specific pneumococcal antigen in urine. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29: 1818–1821.
21. Kok T.W., Marmion B.P., Varkanis G. et al. Laboratory diagnosis of *M.pneumoniae* infection. Detection IgM antibodies to *M.pneumoniae* to a modified indirect haemagglutination test. *Epidemiol. Infect.* 1989; 103: 613–623.
22. Fedorko D.P., Emery D.D., Franklin S.M., Congdon D.D. Evaluation of a rapid enzyme immunoassay system for serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 23: 85–88.
23. Verkooyen R.P., Willemse D., Hiep-van Casteren S.C. et al. Evaluation of PCR, culture and serology for diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* respiratory infections. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 2301–2307.
24. Welti M., Jaton K., Altwegg M. et al. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* and *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory tract secretions. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2003; 45: 85–95.
25. Jones M.E., Blosser-Middleton R.S., Critchley I.A. et al. In vitro susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: a European multicenter study during 2000–2001. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; 9: 590–599.
26. Sahm D.F., Weaver M.K., Flamm R.K. et al. Antimicrobial susceptibility in *Streptococcus pneumoniae* recovered from sinus specimens: results from 2000–2003 TRUST surveillance studies. In: 43rd ICAAC, Chicago, IL, USA. Sept. 14–17, 2003. Chicago; 2003. Poster C2–924.
27. Grudinina S.A., Filimonova O.Y., Sidorenko S.V. Surveillance of antibacterial resistance in major pathogens of community-acquired respiratory tract infections in Moscow, Russia, 2004. In: 15th ESCMID, Copenhagen, Denmark, April 2–5, 2005. Copenhagen; 2005. Abstr. P1776.
28. Blosser-Middleton R.S., Sahm D.F., Thornsberry C., et al. Antimicrobial susceptibility of 840 clinical isolates of *Haemophilus influenzae* collected in four European countries in 2000–2001. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; 9: 431–436.
29. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей). *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2003; 5 (3): 198–224.

Поступила 12.05.05
© Зубков М.Н., 2005
УДК 616.24-002-02