

ОПТИМАЛЬНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В ПУЛЬМОНОЛОГИИ по материалам Симпозиума, организованного фирмой "RHONE-POULENC RORER" в рамках 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания; Новосибирск 1—4 июля 1996 г.

За последние 20 лет произошли существенные изменения в этиологической структуре современных пневмоний. Наряду с изученными пневмотропными инфектами появились и ранее неизвестные (*Ledionella spp.*, *Chlamydia pneumonia*, *Hantavirus* и др.), существенно дополнившие и видоизменившие традиционные клинико-эпидемиологические представления о легочных воспалениях. Естественным, что подобная трансформация этиологического спектра пневмоний неизбежно влечет за собой необходимость соответствующей модификации антимикробного лечения данной патологии.

В ряду наиболее клинически значимых возбудителей современных внебольничных пневмоний весьма значительный удельный вес факультативных (*Ledionella spp.*, *Mycoplasma pneumonia*) и облигатных (*Chlamydia pneumonia*) внутриклеточных возбудителей. Эпидемиологии, оптимизации диагностики и рационализации антимикробного лечения этих инфекций и был посвящен спутный симпозиум, организованный известной фармацевтической фирмой "Rhône-Poulenc Rorer".

В докладе профессора В.Е.Ноникова (Москва) основное внимание было уделено клиническим вариантам течения внебольничных пневмоний и их рациональной антибиотикотерапии. Докладчиком было высказано мнение о целесообразности разделения пневмоний на типичные и атипичные. Последние, этиологически связываемые прежде всего с микоплазменной, хламидиозной и легионеллезной инфекциями, характеризуются известными особенностями клинико-рентгенологического течения. Так, в ряду манифестных клинических симптомов атипичных пневмоний преобладающими являются лихорадка (озноб не характерен), головные боли, миалгии, сухой надсадный кашель; иногда отмечается диарея, симптомокомплекс синусита. В большинстве случаев "атипичное" течение легочного воспаления не сопровождается физикальными признаками консолидации легочной ткани. Как правило, при рентгенографии органов грудной клетки у больных с микоплазменной, хламидиозной и легионеллезной пневмониями визуализируется интерстициальная, реже сегментарная или лобарная паренхиматозная инфильтрация легочной ткани.

Клинико-рентгенологическая дифференциация типичных и атипичных пневмоний актуальна прежде всего потому, что бактериологические методы выделения культуры *M.pneumonia*, *C.pneumonia*, *L.pneumophila* весьма трудоемки и продолжительны, а существующие методы иммунологической диагностики (иммуноферментный анализ, реакция иммунофлюоресценции) носят заведомо ретроспективный характер.

Важность разграничения типичных и атипичных легочных воспалений объясняется и известным своеобразием антимикробной терапии выделяемых вариантов пневмоний. Так, в лечении атипичных пневмоний в настоящее время преимущество отдается макролидам, в ряду препаратов 2-го ряда фигурируют тетрациклины, фторхинолоны, рифампины.

Профессором В.Е.Нониковым было обращено внимание на завоевывающую все большую популярность ступенчатую (stepdown) схему антибактериальной терапии пневмоний: первоначально антибактериальный препарат назначается в виде внутривенного введения, а по достижении клинического эффекта (спустя 24—72 часа) целесообразен переход на прием этого же антибиотика в пероральной лекарственной форме. По мнению докладчика, безусловный интерес представляет антибиотик макролидного ряда ровамицин (спирамицин), характеризующийся высокой антимикробной активностью в отношении целого ряда пневмотропных возбудителей, в том числе внутриклеточных, применяемый в двух лекарственных формах — для внутривенного капельного введения (1,5 — 3,0 млн. МЕ каждые 8—12 часов) и перорального приема (3,0 млн. МЕ каждые 8—12 часов).

Доклад профессора А.И.Синопальникова (Москва) был посвящен оптимизации этиологического диагноза внебольничных пневмоний. Докладчиком было подчеркнуто, что при всей значимости анализа клинико-рентгенологических особенностей пневмонии и актуальной эпидемиологической ситуации в плане выбора инициальной антибиотикотерапии, пожалуй, лишь клинический диагноз крупозного легочного воспаления приравнивается к этиологическому диагнозу (*Streptococcus pneumonia*-инфекция). К сожалению, в подавляющем большинстве случаев не удается, основываясь на анализе конкретной клинико-рентгенологической картины заболевания, высказаться с определенностью о вероятной этиологии пневмонии.

Результативность традиционных бактериоскопического и бактериологических методов этиологической диагностики пневмоний в настоящее время оценивается весьма сдержанно: так, при бактериоскопии окрашенного по Граму мазка мокроты число ложноположительных результатов достигает 88%, а ложноотрицательных — 38%; частота же диагностических "удач" при посеве мокроты, как правило, не превышает 50%.

Не удовлетворяет требованиям актуальной этиологической диагностики легочных воспалений и иммунологическое типирование потенциальных пневмотропных инфекций, поскольку при данном диагностическом подходе положительный результат может быть получен в лучшем случае лишь к исходу 4-й недели от начала заболевания.

В настоящее время ввиду ограниченной ценности традиционных методов этиологической верификации пневмоний все большую популярность приобретает разделение легочных воспалений по патогенетическому принципу, учитывающему место и некоторые особенности инфицирования легочной ткани, а также состояние иммунологической реактивности больного: внебольничные (распространенные) пневмонии; госпитальные (внутрибольничные) пневмонии; аспирационные пневмонии; пневмонии у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета. При этом в рамках каждого из выделенных патогенетических вариантов обсуждается вполне конкретный перечень возбудителей.

Так, развитие внутрибольничных пневмоний чаще связывают с грамотрицательной инфекцией (*Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Legionella spp.*) либо с грамположительной кокковой флорой (*Staphylococcus aureus*). Для этиологии аспирационных пневмоний характерно участие неклостридиальных облигатных анаэробов в чистом виде или в сочетании с преимущественно грамотрицательной палочковой флорой, упоминавшейся выше. Пневмонии у лиц с тяжелыми иммунологическими нарушениями чаще вызываются цитомегаловирусной инфекцией, *Pneumocystis carinii*, патогенными грибами, микобактерией туберкулеза.

Наибольшие трудности возникают при попытке представить этиологическое "лицо" внебольничных (распространенных) пневмоний ввиду их известного клинического полиморфизма, а также весьма широкого спектра пневмотропных возбудителей, потенциально связываемых с данной патогенетической рубрикой легочного воспаления.

Далее профессор А.И.Синопальников подробно остановился на результатах изучения этиологии современных внебольничных пневмоний, проводимом в течение последних лет им совместно с сотрудниками Главного военного клинического госпиталя им.Бурденко. В ходе этого исследования, наряду с бактериологическими методами диагностики с целью идентификации активного течения микоплазменной, хламидиозной и легионеллезной инфекции, широко использовались иммуноферментный анализ и реакция иммунофлюоресценции.

Как оказалось, весьма своеобразна этиология внебольничных пневмоний тяжелого течения (диагноз последних устанавливался в соответствии с известными критериями *British Thoracic Society*, 1992): *Str.pneumoniae* — 17,5%, *St.aureus* — 10,5%, *Pseudomonas aeruginosa* — 10,5%, *Legionella pneumophila* — 7,0%, *Klebsiella pneumoniae* — 7,0%, *Chlamydia spp.* — 3,5%, *Haemophilus influenzae* — 1,8; существенно, что в 33,4% случаев возбудитель легочного воспаления тяжелого течения не был обнаружен.

Этиологический спектр внебольничных пневмоний легкого и среднетяжелого течения у лиц преимущественно молодого и среднего возраста (менее 65 лет) был представлен следующими возбудителями: *Str.pneumoniae* — 21,1%, *H.influenzae* — 11,7%, *M.pneumoniae* — 17,4%, *C.pneumoniae* — 13,6%, смешанная инфекция — 23%, возбудитель не обнаружен — 25,4%.

В противоположность этому у лиц старше 65 лет и/или страдающих сопутствующими заболеваниями (хроническое обструктивное заболевание легких, сахарный диабет) внебольничные пневмонии легкого и среднетяжелого течения имели иную этиологическую структуру: *Str.pneumoniae* — 16,5%, *H.influenzae* — 9,4%, *Klebsiella spp.* — 8,7%, *Enterobacter spp.* — 7,1%, *Escherichia coli* — 10,3%, *Proteus spp.* — 3,9%, *St.aureus* — 7,1%, *L.pneumophila* — 3,4%, возбудитель не обнаружен — 35,4%.

Выявленные в ходе комплексного исследования клинко-этиологические взаимосвязи, по мнению А.И.Синопальникова, помогут преодолеть в определенной части случаев эмпирический подход в назначении инициальной антибактериальной терапии больным внебольничной пневмонией.

В докладе профессора Л.С.Страчунского (г.Смоленск) были представлены результаты многоцентрового исследования по применению ровамицина (спирамицин) при внебольничных пневмониях в России. В исследование было включено более 200 пациентов — в большинстве случаев с клинко-рентгенологических позиций легочное воспаление характеризовалось как типичное (89,8%); преимущественно имело место легкое (19,4%) и среднетяжелое (63,8%) течение пневмонии. В ряду бактериологических "находок" в мокроте чаще выделялись *Str.pneumoniae* (31,5%), *Str.pyogenes* (21,2%), *H.influenzae* (16,0%), *St.aureus* (10,3%) и ассоциации микроорганизмов (21,1%).

Ровамицин назначался первоначально в виде внутривенных капельных вливаний (1,5 — 3,0 млн. МЕ каждые 8 — 12 часов), а по прошествии 2—3 дней больные продолжали прием препарата внутрь (3 млн МЕ каждые 8—12 часов) — 140 больных, реже (85 больных) лечение начиналось сразу же с приема ровамицина внутрь. Как исключение (4 больных) курс лечения ровамицином был ограничен его парентеральным введением.

Весьма показательной была динамика ведущих клинических симптомов пневмонии на фоне проводимого лечения: на 4-е сутки температура тела нормализовалась у 79% больных, признаки интоксикации регрессировали в 73% случаев, а кашель исчезал в 9% случаев. К исходу 14-х суток от начала терапии стойкая апирексия отмечалась в 99% случаев, симптомы интоксикации были ликвидированы в 94% случаев, а кашель сохранялся лишь у 32% больных.

Показательна и эволюция скиалогической картины пневмонической инфильтрации — спустя 2 недели от начала лечения ровамицином рентгенологические признаки инфильтрации сохранялись в 82% случаев, а через 3 недели — только в 14% случаев.

Частота нежелательных явлений на фоне терапии ровамицином оказалась относительно невысока и была представлена следующим перечнем: онемение кончика языка, пальцев рук (2,9%), кожный зуд (1,9%), боли в эпигастрии (1,4%), диарея (1,4%), тошнота (1%), сердцебиение (1%), металлический привкус во рту (0,5%).

В целом, клиническая эффективность ровамицина в лечении внебольничных пневмоний оценивалась весьма высоко: в 90% случаев результаты антибиотикотерапии были признаны хорошими, в 5,7% случаев — удовлетворительными и лишь в 4,3% случаев — неудовлетворительными.

Анализируя результаты многоцентрового национального исследования по оценке клинической эффективности и индивидуальной переносимости ровамицина у больных с внебольничной пневмонией, профессор Л.С.Страчунский счел возможным сделать следующие выводы: 1. Ровамицин является высокоэффективным препаратом для лечения внебольничных пневмоний, вызванных как типичными, так и "атипичными" возбудителями (к числу последних относятся прежде всего внутриклеточные возбудители — *Legionella spp.*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). 2. Ровамицин хорошо переносится, его применение безопасно у пациентов различного возраста. 3. При лечении пневмоний легкой степени тяжести ровамицин можно применять внутрь, при тяжелой и средней степени тяжести — рекомендуется ступенчатое (т.е. последовательно парентеральное и пероральное) применение препарата.

Вопросам эффективности и безопасности ровамицина при лечении внебольничных пневмоний было посвящено и выступление академика РАМН Л.Д.Сидоровой (г.Новосибирск). Обобщая опыт использования препарата у 22 больных внебольничной пневмонией (в том числе у 9 пациентов с тяжелым течением легочного воспаления), докладчик сообщила о высокой клинической эффективности ровамицина (85%). В ходе проведенного исследования было подтверждено, что макролидный антибиотик ровамицин является высокоэффективным при тяжелых и средней степени тяжести внебольничных пневмониях (как типичных, так и "атипичных"). К числу безусловных достоинств препарата следует отнести возможность его введения как в парентеральной (внутривенные капельные вливания), так и в пероральной лекарственной формах, что позволяет реализовать на практике столь популярную в настоящее время ступенчатую схему антибиотикотерапии легочных воспалений.

В заключение, авторы считают своей приятной обязанностью выразить искреннюю благодарность сотрудникам фирмы "Rhône-Poulenc Rorer" за деятельную поддержку столь перспективного и актуального направления развития пульмонологии в России и прекрасную организацию самого симпозиума, явившегося по общему признанию одним из заметных событий научной программы 6-го Национального конгресса по болезням органов дыхания.

А.И.Синопальников, Л.С.Страчунский