

А.И.Синопальников, А.В.Калинин, Ю.К.Дмитриев, В.К.Дуганов,  
А.М.Половой, И.С.Тартаковский, М.Б.Миронов

## РОВАМИЦИН В ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИЙ

Кафедра терапии Военно-медицинского факультета при РМАПО,  
ГВКГ им. Н.Н.Бурденко, Москва

Стратегия антибиотикотерапии больных с острой пневмонией относится к числу наиболее сложных и до конца еще не решенных вопросов современной пульмонологии. Проведение этиотропного лечения у данной категории пациентов не встречает сколько-нибудь серьезных затруднений, если удастся идентифицировать возбудитель (возбудители) легочного воспаления и определить антибиотикограмму. Однако в отсутствии своевременного бактериологического диагноза, что является едва ли не закономерной клинической ситуацией, выбор адекватного антимикробного препарата представляет собой весьма непростую лечебную задачу. Последнее объясняется отсутствием в арсенале современного врача простого быстро выполнимого высокочувствительного и достаточно специфичного неинвазивного и экономичного метода микробиологического выделения возбудителей респираторных инфекций.

В этой связи, очевидно, в подавляющем большинстве случаев инициальная антибактериальная терапия острой пневмонии носит эмпирический характер. Последний в известном смысле преодолевается знанием актуальной эпидемиологической ситуации, семиотической характеристики больных, а также анамнестическими сведениями о индивидуальной переносимости пациентов того или иного препарата. По существу, комплекс этих данных и лежит в основе стратегии оптимального выбора антибиотика при остром легочном воспалении.

В настоящее время весьма перспективной представляется попытка выделения отдельных клинико-патогенетических вариантов острой пневмонии, в рамках каждого из которых обсуждается вполне конкретный и достаточно лаконичный перечень пневмотропных возбудителей. К их числу относят распространенные (незоокомиальные) пневмонии, внутригоспитальные (нозокомиальные) пневмонии, первичные атипичные пневмонии, пневмонии у лиц с иммунодефицитными состояниями, пневмонии на фоне различных заболеваний внутренних органов — хронических неспецифических заболеваний легких, сахарного диабета и пр. Так, в частности, согласно современным эпидемиологическим исследованиям, ведущими возбудителями в этиологической структуре распространенных (незоо-

комиальных) пневмоний являются *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Legionella pneumophila*, на долю которых приходится около 90% всех этиологически верифицированных форм пневмоний данной клинико-патогенетической рубрики (табл.1). Исходя из этого положения, вполне оправданным выглядит назначение в качестве препарата первой очереди в лечении больных с распространенными пневмониями эритромицина, весьма эффективного в отношении вышеупомянутых пневмотропных инфекций. Здесь, однако, весьма важно следующее принципиальное замечание. Согласно недавно проведенным исследованиям до 30% штаммов выделяемой у больных острой пневмонией культуры *S.pneumoniae* оказываются резистентными *in vitro* к эритромицину (табл.2). Вот почему закономерный интерес у клиницистов вызывают новые поколения макролидов, активные в отношении респираторного микоплазмоза, хламидиоза, легионеллеза и одновременно преодолевающие резистентность большинства штаммов *S.pneumoniae*. Данное замечание в полной мере может быть отнесено и к ровамицину (спирамицин), разработанному французской фармацевтической фирмой "RHONE-POULENC RORER".

Таблица 1

Этиологическая структура распространенных (незоокомиальных) пневмоний

Возбудители	Частота выделения (%)		
	Fang et al. [2] (n=359)	Karalus et al. [4] (n=92)	Burman et al. [1] (n=196)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15	34	32
<i>Haemophilus influenzae</i>	11	5	5
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	20	9
<i>Legionella species</i>	7	4	2
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	6	1	?
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3	1
Возбудитель не обнаружен	33	28	36

Таблица 2

Частота выделения (%) антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae* (французское национальное мультицентровое исследование — цит. по P. Geslin [3])

Антибиотик	1994 г.	1987 г.	1990 г.
Пенициллин	0,52	3,79	11,9
Левомецетин	6,44	6,30	7,08
Тетрациклины	23,10	17,53	20,40
Эритромицин	18,95	22,09	26,20

В настоящей статье нам бы хотелось поделиться собственным опытом использования ровамицина в лечении распространенных (ненизокомиальных) пневмоний. В исследование были включены 20 больных с острой пневмонией (18 мужчин и 2 женщин), средний возраст которых составил  $39,7 \pm 2,5$  года. Критериями включения пациентов в группу наблюдения являлись нижеследующие: остролихорадочное начало заболевания ( $t 38,0^\circ\text{C}$ ); клинико-рентгенологические признаки очаговой пневмонической инфильтрации; исключение случаев легочного воспаления неинфекционного, аллергического и сосудистого происхождения; отсутствие клинико-анамнестических и лабораторных признаков диффузного заболевания печени; исключение пациентов, принимавших антибактериальные препараты в течение последних двух суток, предшествовавших госпитализации; исключались также тяжелые (осложненные) случаи заболевания, пожилой возраст больных (более 65 лет), больные с выраженной сопутствующей патологией внутренних органов и алкоголизмом. Помимо этого в исследовании были включены еще 57 больных с острой распространенной (ненизокомиальной) пневмонией, у которых осуществлялось бактериологическое исследование мокроты с определением чувствительности выделенной микрофлоры к различным антибактериальным препаратам, в т.ч. и к ровамицину.

Обследование больных предполагало проведение общеклинических и биохимических анализов крови, анализов мочи, повторную рентгенографию органов грудной клетки, количественное определение микробной обсемененности мокроты и оценку чувствительности выделенной культуры возбудителя к антибиотикам. По показаниям, к числу которых прежде всего относилось медленное обратное развитие пневмонической инфильтрации, проводилась диагностическая фибробронхоскопия, направленная на исключение локальной бронхиальной обструкции (рак, аденома, мукоидная закупорка бронхов). Помимо этого вне зависимости от актуальной клинико-рентгенологической симптоматики всем 20 больным, получавшим ровамицин, проводилось скрининговое серологическое исследование, направленное на идентификацию "атипичных" пневмотропных возбудителей: *Mycoplasma pneumoniae* — антиген (реакция агрегатгемагглютинации) и специфические IgG-антитела (иммуоферментный анализ); *Chlamydia pneumoniae* — специфические IgG-антитела (реакция

иммуофлюоресценции); *Legionella pneumophila* — антиген в моче (реакция прямой иммуофлюоресценции) и специфические IgG-антитела (реакция непрямой иммуофлюоресценции). Определение специфических антител к названным пневмотропным инфекциям осуществлялось дважды в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции с интервалом в 2,5—3 недели.

У всех 20 больных с острой распространенной (ненизокомиальной) пневмонией принцип монотерапии ровамицином выдерживался. Препарат первоначально назначался в виде внутривенных вливаний в дозе 1,5 млн. МЕ дважды в сутки; спустя 5—7 дней лечение продолжалось в виде приема ровамицина в пероральной лекарственной форме в дозе 1,5 млн. МЕ дважды в день в продолжение последующих 5—7 дней.

Обращаясь к результатам бактериологического исследования мокроты 77 больных с острой распространенной (ненизокомиальной) пневмонией, в т.ч. и 20 больных, получавших ровамицин, следует отметить, что наиболее часто выделялась культура *S. pneumoniae* (около 38% случаев); несколько реже — *S. piogenes* и *S. viridans* (около 18%); в единичных наблюдениях обнаруживались *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus epidermidis* и *Neisseria spp.* Примечательно, что у трети больных в ходе бактериологического исследования мокроты возбудитель не был обнаружен (табл.3). Весьма важным представляются результаты определения чувствительности выделенной культуры возбудителя к антибактериальным препаратам. Так, в частности ровамицин *in vitro* обнаруживал высокую антибактериальную активность к подавляющему большинству штаммов пневмококка, существенно превосходя в этом плане таковую эритромицина. Подобная закономерность сохранялась и в отношении *S. viridans* и *S. piogenes*. В отношении же *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Neisseria spp.* и *Staphylococcus epidermidis* антибак-

Таблица 3

Частота выделения возбудителей и определение их чувствительности к антибиотикам у больных с ненизокомиальными пневмониями ( $n=77$ )

Возбудитель	Спиромин	Эритромицин	Пенициллин	Цефтазидим
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ~38%	28/29	20/29	23/29	22/29
<i>Streptococcus spp.</i> ~18%	9/14	5/14	10/14	10/14
<i>Haemophilus influenzae</i> ~5%	0/4	2/4	3/4	1/4
<i>Klebsiella spp.</i> 2,6%	0/2	0/2	0/2	1/2
<i>Staphylococcus spp.</i> 2,6%	1/2	0/2	0/2	1/2
<i>Neisseria spp.</i> 2,6%	1/2	0/2	0/2	1/2
Возбудитель не обнаружен ~32%	—	—	—	—

Примечание. В числителе указано количество чувствительных к антибиотику культур возбудителя, в знаменателе — общее число выделенных культур соответствующего возбудителя.

Т а б л и ц а 4

## Структура пневмотропной ко-инфекции у больных с ненозокомиальными пневмониями, леченных ровамицином

Больные № п/п	Серологическая диагностика		Бактериологическая диагностика
	<i>M.pneumoniae</i>	<i>S.pneumoniae</i>	
1. Л-в	Аг 1:8; Ат 1:32	—	<i>H.influenzae</i>
2. К-в	Аг 1:8; Ат 1:32	—	<i>Klebsiella oxi-toca</i>
3. М-в	Аг 1:16; Ат 1:64	—	<i>Neisseria spp.</i>
4. Х-в	Аг 1:8; Ат 1:32	—	<i>St.epidermidis</i>
5. Ч-н	Аг 1:8; Ат 1:32	Ат 1:256/1:1024	<i>Str.pneumoniae</i>
6. Ф-в	—	Ат 1:128/1:512	<i>Str.pneumoniae</i>
7. С-в	—	Ат 1:256/1:1024	—
8. Р-в	—	Ат 1:64/1:256	<i>Str.pneumoniae</i>
9. Д-к	—	Ат 1:256/1:512	—
10. Н-б	—	Ат 1:512/1:1024	<i>Str.pneumoniae</i>
11. М-в	—	Ат-1:128/1:512	—
12. Л-й	—	Ат-1:128/1:512	<i>Str.pneumoniae</i>

териальная активность ровамицина либо отсутствовала, либо была минимальной.

Особый интерес у нас вызвали результаты этиологической диагностики (как бактериологической, так и серологической) острой пневмонии в группе пациентов, получавших ровамицин (табл.4). Так, из 20 обследованных больных у 5 были выявлены признаки активной инфекции *Mycoplasma pneumoniae*, на что указывали диагностически значимые титры антигена в сыворотке крови (1:8 и более) и специфических антител (1:32 и более). Помимо этого у 8 больных документировано активное течение инфекции *Chlamydia pneumoniae*, подтвержденное характерным феноменом сероконверсии титра специфических антител, определявшихся в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции. Полученные данные согласуются с результатами проведенных ранее крупномасштабных эпидемиологических исследований, доказывающих существенный "вклад" микоплазменной и хламидиозной инфекций в развитии острых распространенных (ненозокомиальных) пневмоний. Обращает на себя внимание и тот факт, что нередко серологически подтверждаемые микоплазменная и хламидиозная инфекции соседствовали с выделением из мокроты больных острой пневмонией *S.pneumoniae* и ряда других возбудителей, а в одном из наблюдений была констатирована микоплазменная, хламидиозная и пневмококковая ко-инфекция.

Что же касается исследований на инфекцию *Legionella pneumophila*, то ни в одном из наблюдавшихся нами случаев не было подтверждено наличие антигена в моче и диагностически значимых титров специфических антител в сыворотке крови.

Характеризуя клиническую эффективность монотерапии ровамицином, следует отметить, что у всех 20 больных на фоне приема препарата в ближайшие 2—5 дней были констатированы стойкая нормализация температуры тела и регресс интоксикационного синдрома и

респираторной симптоматики. У большинства больных при повторной рентгенографии органов грудной клетки (9—11-й день госпитализации) установлено полное разрешение пневмонической инфильтрации. Вместе с тем у 4 больных при контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки сохранялось очаговое усиление легочного рисунка, а при стето-акустическом обследовании в проекции очага легочного воспаления продолжали выслушиваться незвучная инспираторная крепитация и/или мелкопузырчатые влажные хрипы. Последующее рентгеновское обследование (20—21-й день госпитализации) подтвердило полное разрешение пневмонической инфильтрации у трех из них, а у одного больного констатировано формирование очагового постпневмонического пневмофиброза.

И внутривенное, и пероральное введение ровамицина не сопровождалось сколько-нибудь серьезными побочными эффектами, требовавшими прекращения приема препарата. Вместе с тем у большинства больных в ходе внутривенных вливаний ровамицина или в ближайшие несколько часов после его приема внутрь отмечались дискомфорт или болевые ощущения неопределенного характера в эпигастральной области, проходившие самостоятельно и не требовавшие какой-либо коррекции дозы антибиотика.

Таким образом, в ходе проведенного исследования по оценке клинической эффективности ровамицина у больных с острой распространенной (ненозокомиальной) пневмонией подтверждена высокая терапевтическая и бактериологическая активность препарата, его хорошая индивидуальная переносимость. Касаясь собственных данных об этиологии распространенных пневмоний, указывающих на доминирующее значение пневмококковой, микоплазменной и хламидиозной инфекций или их сочетания, вполне логичным следует признать использование ровамицина в качестве препарата первой очереди в лечении этого клинко-патогенетического варианта острого легочного воспаления. Ограничениями этой рекомендации, очевидно, выступают пожилой возраст больного, тяжелое (осложненное) течение болезни, развитие легочного воспаления на фоне выраженной сопутствующей патологии внутренних органов, алкоголизма, диффузных заболеваний печени, а также клинко-anamnestические указания на индивидуальную непереносимость антибиотиков макролидного ряда.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Burman L.A., Trollofors B., Andersson B. et al. Diagnosis of pneumonia by cultures, bacterial and viral antigen detection test, and serology with special reference to antibodies against pneumococcal antigens // J. Infect. Dis.— 1991.— Vol.163.— P.1087—1093.
2. Fang G.-D., Fine M., Orloff J. et al. New and emerging etiologies for community — acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicentre study of 359 cases // Medicine.— 1990.— Vol.69.— P.307—316.
3. Geslin P. Centre national de reference du pneumocoque. Rapport d'activite 1989 // ВЕН.— 1991.— Vol.2.— P.6—7.
4. Karalus N.C., Cursons R.T., Leng R.A. et al. Community-acquired pneumonia: aetiology and prognostic index evaluation // Thorax.— 1991.— Vol.46.— P.413—418.