

в более ранних исследованиях, утверждавших большую зависимость бронхиальной проходимости в период ночи от циркадных гормональных ритмов (или других нейрозависимых механизмов), нежели от самих стадий сна.

В остальном же изменения вентиляции похожи на наблюдаемые у здоровых лиц. Сон плохого качества; может отмечаться больше эпизодов апноэ, чем у здорового человека, но они не сопровождаются периодами десатурации.

Несмотря на технические сложности, связанные с регистрацией дыхания, сопровождаемого свистом, и подтверждением эпизодов бронхоспазма, астма представляет широчайшие возможности для исследования дыхания во время сна. Этот метод приобретет новые диагностические и терапевтические возможности в связи с предложенной совершенной методикой анализа звуковых сигналов.

ЛИТЕРАТУРА

1. American thoracic society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol. 139.— P. 559—568.
2. Chapman K. P., d'Urzo A., Rebuck A. S. The accuracy and response characteristics of a simplified ear oximeter // *Chest.*— 1983.— Vol. 83.— P. 860—864.
3. Derenne J. P., Gaultier C., Racineux J. L., Weitzenblum E. Syndrome des apnées du sommeil et pathologie respiratoire au cours du sommeil // *Rev. Mal. Respir.*— 1990.— Vol. 5.— P. 379—483.
4. Flenley D. C. Sleep in COLD // *Clin. Chest Med.*— 1985.— Vol. 6.— P. 651—661.
5. Fletcher E. C. Abnormalities of respiration during sleep.— 1-st Ed.— Orlando: Grune et Stratton, 1986.
6. Gastaut H. et al. Etude polygraphique des manifestations épisodiques (hypniques et respiratoires) diurnes et nocturnes du syndrome de Pickwick // *Rev. Neurol.*— 1965.— Vol. 112.— P. 568—579.
7. Guilleminault C., Partinen M. Obstructive sleep apnea syndrome // 1-st Ed.— New York: Raven Press, 1990.
8. Krieger J. Les syndromes d'apnées du sommeil de l'adulte // *Bull. Eur. Physiopath. Respir.*— 1986.— Vol. 22.— P. 147—189.
9. Kryger M. H., Roth T., Dement W. C. Principles and practice of sleep medicine // 1-st Ed.— Philadelphia: W. B. Saunders, 1989.
10. Kurtz D. The polygraphic sleep recordings: A guideline for studies of sleep-related respiratory disturbances // *Sleep disorders and respiration* / Ed. B. Duron, P. Levi-Valensi. Colloque inserm. 1-st Ed.— London: J. Libbey Eurotext, 1988.— P. 43—59.

УДК 616.233-022-085.281

Профессор Поль ЛЕОФОНТ

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Отделение пульмонологии и аллергологии клиники Рангей, гор. Тулуза*



ПОЛЬ ЛЕОФОНТ

Доктор Поль ЛЕОФОНТ родился 9 сентября 1943 года в гор. Перпиньян (Восточные Пиренеи). Окончил медицинский факультет в гор. Тулуза-Пурпан.

С 1980 года П. Леонфонт — профессор пульмонологии и фтизиологии, а с 1988 года — руководитель отделения аллергологии и пульмонологии в госпитале Рангей, гор. Тулуза.

Профессор П. Леонфонт является заместителем генерального секретаря Пульмонологического общества франкоязычных стран, французским представителем в Европейском респираторном обществе и избранным членом Национального Совета Университетов.

Исследовательская деятельность группы, возглавляемой г-ном П. Леонфонт, направлена на изучение инфекционной патологии органов дыхания, особенностей антибактериальной терапии различных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, легочных трансплантаций и макрофагальных медиаторов воспаления (совместно с лабораторией INSERM C/JF 91—07).

* Service de Pneumologie et Allergologie, Hopital de Rangueil I, avenue J. Poulhes — 31054 TOULOUSE — France

ANTIBIOTHERAPIE DES INFECTIONS RESPIRATOIRES BASSES

P. Leophonte

Résumé

Plus du tiers de la consommation d'antibiotiques est lié aux maladies broncho-pulmonaires. En terme d'unités de prescription aussi bien qu'en terme de coût, les infections respiratoires basses viennent au premier rang de l'ensemble des infections traitées par antibiotiques. La conduite de l'antibiothérapie dans cette indication est d'une relative simplicité si le micro-organisme responsable est identifié et l'antibiogramme connu. Le choix du produit parmi les familles d'antibiotiques actifs *in vitro*, dépend de contreindications éventuelles liées au malade et d'une évaluation globale de l'acceptabilité de la molécule. Le choix est plus difficile en l'absence d'un diagnostic bactériologique, soit parce que l'agent n'a pas été isolé après un prélèvement de qualité, soit parce qu'il n'a pu être recherché ou parce que cette recherche est aléatoire. L'absence d'une méthode d'identification microbiologique des infections broncho-pulmonaires simple, rapide, sensible, spécifique, non invasive et peu onéreuse, rend cette éventualité fréquente. C'est pourquoi dans un grand nombre de cas, l'antibiothérapie des infections respiratoires basses est empirique.

En pratique, nous envisagerons l'antibiothérapie des pneumonies, des suppurations pleuro-pulmonaires et des infections bronchiques. *Le germe étant identifié*, le meilleur choix thérapeutique est guidé par l'antibiogramme et une ou plusieurs alternatives éventuelles seront indiquées. *Le germe non identifié*, l'orientation empirique du traitement antibiotique sera fondée sur deux sources d'information : d'une part, des données épidémiologiques et sémiologiques recueillies à partir des malades, d'autre part, des critères d'acceptabilité des antibiotiques ; l'ensemble de ces informations est à la base d'une stratégie de probabilité du meilleur choix de l'antibiotique que l'on traduit par le terme de *traitement probabiliste*. L'antibiothérapie des pneumopathies des immuno-déprimés n'est pas traitée dans ce chapitre en raison des problèmes spécifiques qu'elles posent : intrication, fréquente des agents infectieux, réponse et tolérance particulières aux antibiotiques, selon le type et le contexte de survenue de l'immuno-dépression.

Более трети всего потребления антибиотиков связано с лечением бронхолегочных заболеваний. Среди инфекционных заболеваний, леченных антибактериальными средствами, болезни нижних отделов дыхательных путей занимают ведущие позиции как по общему количеству назначаемых препаратов, так и по финансовым расходам на их приобретение. Проведение антибиотикотерапии у данной категории пациентов не встречает больших сложностей в том случае, если идентифицирован возбудитель и определена антибиотикограмма. Выбор конкретного препарата из групп антибиотиков, проявивших активность *in vitro*, зависит от индивидуальной переносимости и наличия противопоказаний к применению со стороны больного. Однако выбор препарата затруднен при отсутствии бактериологического диагноза. Такая ситуация может встретиться, несмотря на тщательное исследование мокроты, из-за ненадежности применяемого метода или просто потому, что возбудитель не мог быть идентифицирован таким способом. Отсутствие простого, быстро выполняемого, чувствительного, специфичного, неинвазивного и недорогого метода микробиологического выделения возбудителя бронхолегочной инфекции обуславливает частоту этого феномена. Вот почему в большом проценте случаев антибактериальная терапия инфекций нижних отделов

респираторного тракта носит эмпирический характер.

В этой статье мы обсудим антибиотикотерапию пневмоний, нагноительных заболеваний легких и плевры, а также инфекций бронхиального дерева. Идентификация возбудителя создает условия для лучшего выбора лекарственного препарата, в этой ситуации нами будет предложен один или несколько альтернативных подходов к лечению. В случае, когда возбудитель не установлен, эмпирический выбор антибиотика будет базироваться на эпидемиологических и семиотических данных в популяции больных и на индивидуальной переносимости. Комплекс этих данных лежит в основе стратегии оптимального выбора препарата, получившей название лечения *ex juvantibus*. Антибактериальная терапия пневмопатий пациентов с иммунодефицитом имеет свои специфические особенности вследствие частоты смешанных инфекций, различия в восприимчивости и толерантности к антибиотикам и зависит от типа и условий развития иммунодепрессивного состояния.

ПНЕВМОНИИ

1. Возбудитель заболевания установлен

Пневмококковая пневмония (пневмония, вы-

	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
Пенициллин	0,52	1,25	1,14	3,79	4,88	6,58	11,9
Левомецетин	6,44	7,41	5,36	6,30	5,14	7,08	
Тетрациклины	23,10	19,31	16,78	17,53	16,68	20,36	20,40
Эритромицин	18,95	19,52	20,35	22,09	23,66	25,68	[26,2]
Ко-тримоксазол	9,52	10,25	13,33	16,13	14,57	15,78	

Табл. 1 АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫЕ ШТАММЫ ПНЕВМОКОККА.
ФРАНЦУЗСКОЕ НАЦИОНАЛЬНОЕ МУЛЬТИЦЕНТРИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ (P.GESLIN) [1]

званная другими стрептококками). Пенициллин является препаратом выбора и может вводиться в ударных дозах от 1 до 2 млн. ЕД внутривенно каждые 4—6 часов. В случае осложнения заболевания эмпиемой, абсцессом, метастатическим очагом гнойного отсева, эндокардитом для достижения наилучшей диффузии в ткани доза препарата удваивается. Лечение продолжается в среднем 10—12 дней, обязательно сохранение дозы на протяжении 5 дней после нормализации температуры. В случае осложнения заболевания продолжительность лечения увеличивается. При амбулаторном лечении заболеваний средней тяжести назначение пенициллина не слишком удобно (учитывая болезненность при внутримышечном введении). Целесообразнее рекомендовать пероральный прием ампициллина (амоксциллина) в дозе 1,5—3 г/сут. При наличии аллергии к препаратам пенициллинового ряда оптимальное решение — прибегнуть к эритромицину. Однако во Франции этот альтернативный путь в настоящее время не очень распространен ввиду высокой резистентности пневмококков к макролидам (табл. 1) [1]. По этой же причине рискованно назначение тетрациклинов, левомицетина и ко-тримоксазола*. С другой стороны, около 10 % пациентов, проявляющих гиперчувствительность к пенициллинам, могут давать аллергические реакции на цефалоспорины. Злободневной проблемой современного здравоохранения является появление и увеличение количества пенициллинрезистентных штаммов. Это явление, более присущее Австралии, Новой Гвинее, Испании, нежели Франции, в основном распространяется на персистирующие штаммы, играющие незначительную роль в системной или легочной патологии (серотипы 6, 14, 19, 23). Обычно эти штаммы полирезистентны. Необходимо различать два уровня этой резистентности: штаммы со средней резистентностью имеют МПК (минимальную пороговую концентрацию) от 0,1 до 1 мкг/мл и штаммы высокорезистентные с МПК, равной или превосходящей 2 мкг/мл. Если МПК ниже 2 мкг, хороший терапевтический эффект

может быть получен увеличением дозы вводимого пенициллина [2]. Изучение МПК 90 бета-лактамазных препаратов в отношении высокорезистентных к пенициллину штаммов позволило выделить как альтернативный путь лечения применение цефтриаксона (МПК 1 мкг/мл) и имипенема (МПК 1—2) [3], однако самым эффективным антибиотиком среди них является ванкомицин.

Другие одиночные и колонизирующие стрептококки гораздо реже являются возбудителями пневмонии. Наиболее часто встречающийся — *Streptococcus pyogenes* (группа А) — составляет менее 1 % всех возбудителей, выделяемых при пневмониях. Пенициллин является терапией выбора. Стрептококки В и D (энтерококки) обладают низкой чувствительностью к пенициллину и наиболее чувствительны к ампициллину (амоксциллину).

Возбудитель золотистый стафилококк. Терапией выбора является метициллин (или оксациллин), вводимый парентерально в дозе 1—2 г каждые 4—6 часов. При тяжелом течении заболевания его сочетают с аминогликозидами (гентамицином или тобрамицином). Продолжительность лечения при неосложненных формах составляет от 10 до 15 дней, при осложненных — от 4 до 6 недель. Если возбудителем является метициллин- или метициллин-аминогликозидрезистентный штамм, то препаратом выбора становится ванкомицин, обычно сочетаемый с фосфомицином. При амбулаторном лечении заболевания средней тяжести и невозможности назначения бета-лактамов антибиотиков альтернативой метициллину (или оксациллину) может служить пристицинамин.

Возбудитель *Klebsiella pneumoniae* (и другие энтеробактерии). Терапией выбора является назначение цефалоспоринов 3-го поколения (цефтриаксон) в виде инъекций по 2 г/сут, сочетаемых при тяжелых формах заболевания с аминогликозидами (гентамицином, нетилимицином, тобрамицином). Лечение должно быть продолжено на протяжении 8 дней после нормализации температуры, а общая продолжительность его составляет обычно около 3 недель. Возможен переход на пероральные цефалоспорины 3-го поколения (цефиксим, цефодоксим). В случае аллергии к бета-лактамам структурам возможно сочетанное применение аминогликозидов и фторхинолонов. Цефалоспорины 3-го поколения, карбоксипенициллины и уреидопенициллины высоко активны в отношении энтеробактерий. Закономерной, но недостаточно разработанной является замена фторхинолона на аминогликозид при их сочетанном применении. Ампициллин (амоксциллин) активен в отношении штаммов *Morganella*, *Proteus*, *Escherichia coli* (в случае пенициллинрезистентного штамма возможно сочетание ампициллина и клавулановой кислоты). Инфекции, вызываемые *Serratia* и *Enterobacter* spp., всегда требуют сочетанного применения цефалоспоринов 3-го поколения, карбоксипенициллина или имипенема и

* Ко-тримоксазол (межд. название) применяется в СНГ под названием бисептол (ПР), септрин или бактрим. В СНГ разработан отечественный аналог бисептола — комбинированный антибактериальный препарат сульфатон (прим. ред.).

аминогликозида.

Возбудитель *Haemophilus influenzae*. Антибиотиком выбора является ампициллин (амоксциллин) в дозе 2—3 г/сут. Однако в последние годы отмечается рост штаммов, продуцирующих бета-лактамазу. В случае определения ампициллинрезистентного штамма возможно использование сочетания амоксциллина с клавулановой кислотой (аугментин, амоксиклав), цефалоспорином или фторхинолона.

Возбудитель *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. Отмечается рост числа штаммов, обладающих резистентностью к пенициллину вследствие выработки бета-лактамазы. Возможна терапия сочетанием амоксциллина с клавулановой кислотой (аугментин, амоксиклав), макролидом или тетрациклином.

Возбудитель синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*). В случае, когда возбудитель чувствителен к тикарциллину, можно назначить карбоксипенициллин (тикарциллин) или уреидопенициллин (пиперациллин) или же активный в отношении синегнойной палочки цефалоспориин (цефсулодин). Обязательно сочетание с аминогликозидом или фторхинолоном (ципрофлоксацином). Если возбудитель резистентен к тикарциллину, возможно применение пенициллинов в сочетании с клавулановой кислотой (аугментин, уназин). Возможно альтернативное сочетание цефтазидим-амикацин. В случае отсутствия положительного эффекта от лечения или резистентности к антибиотику целесообразно использование цефтазидима, имипенема. Интересные результаты были получены при экспериментальном сочетании антибактериальной терапии с лечением иммуноглобулинами пневмонии, вызванной синегнойной палочкой.

Возбудитель *Acinetobacter calcoaceticus*. Обычно речь идет о полирезистентных нозокомиальных пневмониях. Активная терапия предполагает сочетание имипенема и амикацина.

Возбудитель *Legionella pneumophila*. Антибиотиком выбора остается эритромицин, вводимый парентерально в ударных дозах — 3—4 г/сут с последующим переходом на пероральный прием препарата. Общая продолжительность лечения составляет по меньшей мере 3 недели. Высокую активность в эксперименте и многообещающие результаты в клинике дало применение фторхинолонов. При тяжелых формах заболевания и у лиц с иммунодефицитом может быть применено сочетание двух антибиотиков: рифампицина и доксициклина.

Возбудитель *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia*, *Coxiella burnetti*. Макролиды и тетрациклины одинаково эффективны в лечении *Mycoplasma pneumoniae*. Продолжительность лечения — от 15 дней до 3 недель. Тетрациклиновые соединения являются препаратами выбора в отношении хламидийной инфекции (при наличии противопоказаний могут быть рекомендованы макро-

лиды) [4], в равной степени они активны и к *Coxiella burnetti*. Высокую активность *in vivo* проявляют фторхинолоны, имеющие относительно высокие показатели МПК и обладающие хорошей внутриклеточной диффузией.

Возбудители анаэробные бактерии. Терапией выбора при анаэробных инфекциях является пенициллин. Активны и некоторые его дериваты — амоксциллин, карбоксипенициллин, уреидопенициллин. Бактерии, встречающиеся у 15—25 % пациентов, резистентны по отношению к пенициллинам вследствие продукции бета-лактамазы. Они оказываются чувствительными к сочетанию бета-лактаманного антибиотика и ингибитора бета-лактамазы. Высокой эффективностью при лечении целого ряда анаэробных инфекций обладает клиндамицин. Метронидазол проявляет активность *in vitro* в отношении всех анаэробных возбудителей, однако некоторые клинические исследования свидетельствуют о целесообразности его сочетания с пенициллином. Таким образом, можно порекомендовать три способа лечения: пенициллином (12 млн. ЕД/сут), клиндамицином (600 мг через каждые 8 часов), пенициллином в сочетании с метронидазолом (1,5 г/сут). Минимальная продолжительность лечения — 10 дней.

Пневмонии, вызываемые редкими бактериями. При актиномикозах (возбудители актиномицеты и *Agathia spp.*) терапией выбора является пенициллин, назначаемый в дозе 10—20 млн. ЕД на протяжении 4—6 недель, с последующим переходом на пероральный прием препарата в течение 3—6 месяцев.

Лечение нокардиоза (возбудитель *Nocardia spp.*) представляет сложности, так как определяется чрезвычайно вариабельной чувствительностью штаммов. Препаратом выбора является котримоксазол, однако в настоящее время описаны случаи неэффективного лечения этим антибиотиком. Хорошую альтернативу ему могут представлять имипенем и амикацин, возможно их сочетание. Активны в отношении возбудителя также миноциклин и цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон). Продолжительность лечения — не менее 6 недель.

2. Возбудитель заболевания не установлен

Назначение антибиотика носит эмпирический характер. Его выбор основан на трех источниках информации: эпидемиологических и семиологических данных о предполагаемом микроорганизме; представлений о его естественной и приобретенной резистентности к антибиотикам; группе критериев приемлемости антибиотиков (спектра действия, распределения в бронхолегочных тканях, клинической эффективности, токсического, иммуноаллергического, экологического риска, стоимости) [5].

Выделяют пневмонии внегоспитальные (распространенные) и приобретенные в стационаре

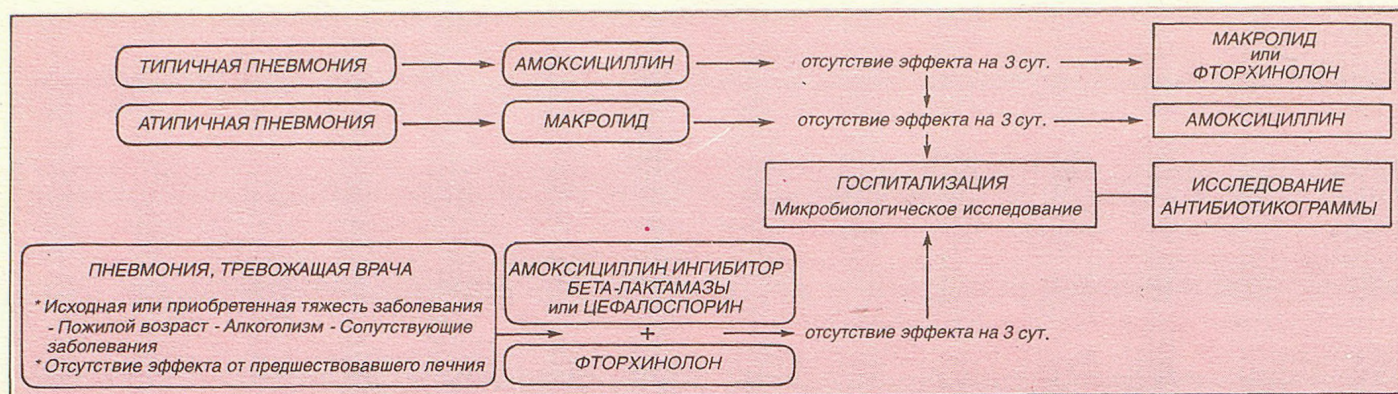


Табл. 2 - ВНЕГОСПИТАЛЬНЫЕ (РАСПРОСТРАНЕННЫЕ) ПНЕВМОНИИ: ЭМПИРИЧЕСКИЙ ВЫБОР АНТИБИОТИКА

(госпитальные, нозокомиальные). Они отличаются обстоятельствами возникновения, а также этиологическими факторами и общим фоном, на котором получают развитие.

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПНЕВМОНИИ

Различные эпидемиологические исследования, проведенные во Франции и других странах, позволили установить, что этиологические агенты, вызывающие эти пневмонии, немногочисленны. До 80—90 % выявляемых возбудителей приходится на долю пневмококка, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila* [6—8]. Однако все исследователи склоняются к тому, что наиболее распространенным среди них является пневмококк. Золотистый стафилококк и некоторые грамотрицательные бактерии (энтеробактерии, синегнойная палочка), часто выделяемые при нозокомиальных пневмониях, менее чем в 10 % случаев приводят к развитию внегоспитальных форм заболевания.

Ни один из известных антибиотиков не обладает одинаковой активностью в отношении четырех основных, отмеченных выше, микроорганизмов. Поэтому в первую очередь обращаются к наиболее подходящему к ситуации и хорошо переносимому препарату. Если же терапевтический эффект отсутствует на 3—4-й день — к антибиотику, дополняющему антибактериальную активность первого. С этой точки зрения две группы антибиотиков хорошо дополняют друг друга: бета-лактамы и макролиды. Точка зрения, принятая в 80-е годы, согласно которой в первую очередь необходимо назначение макролидов, в настоящее время пересматривается в связи с появлением резистентных штаммов пневмококка (см. табл. 1) и сомнительной активностью этой группы препаратов в отношении *Haemophilus influenzae* (чувствительны всего 1/3 штаммов).

Оспаривается значение клинических и рентгенологических методов постановки этиологического диагноза, признается их второстепенность [9, 10] или вспомогательный характер для других, более точных [6]. На практике предположение о пнев-

мококковой инфекции (реже спровоцированной *Haemophilus influenzae*), подтвержденное клинически очаговостью процесса и рентгенологически — синдромом затемнения легочной ткани (организовавшимся или организующимся), требует назначения в первую очередь бета-лактаманного антибиотика (в основном амоксициллина). При пневмонии без очагового поражения, протекающей по типу локализованной интерстициальной пневмонии (атипичная пневмония), целесообразнее назначение антибиотика типа макролидов, активного к *Mycoplasma pneumoniae*. При отсутствии терапевтического эффекта на 3—4-й день назначения может быть изменено и макролид замещен на бета-лактаманный препарат или наоборот. Хорошая эффективность фторхинолонов (ципрофлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина) при лечении *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* позволяет использовать эти антибиотики во вторую очередь, т. е. в том случае, если первый назначенный антибиотик, активный к пневмококку, не вызвал хорошего терапевтического эффекта (см. табл. 2).

Вероятно, в будущем эта стратегия проведения антибактериальной терапии будет изменяться вследствие, во-первых, развития резистентности пневмококка к антибиотикам, во-вторых, внедрения новых молекул фторхинолонов, активных в отношении пневмококка. Развитие резистентности пневмококков к антибактериальным препаратам отмечено во всем мире [3], однако появление устойчивости одновременно к пенициллинам и макролидам, как это отмечено во Франции, в случае отсутствия терапевтического эффекта пенициллина сильно затрудняет проведение последующего (во вторую очередь) эмпирического этапа лечения. Во всяком случае сегодня пневмококковая инфекция, высоко резистентная к пенициллину (МПК > 2), является достаточно редкой, чтобы пересматривать предложенную концепцию терапии *ex juvantibus*. Внедрение фторхинолонов, активных в отношении пневмококка, могло бы в ближайшем будущем значительно улучшить эффект второго этапа лечения, проводимого при

Микроорганизмы, чувствительные к тикарциллину	Энтеробактерии	КАРБОКСИПЕНИЦИЛЛИН или УРЕИДОПЕНИЦИЛЛИН или ЦЕФАЛОСПОРИН 3 ПОКОЛЕНИЯ	+	АМИНОЗИД или ФТОРХИНОЛОН	Стафилококки, чувствительные к метициллину	ОКСАЦИЛЛИН
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	КАРБОКСИПЕНИЦИЛЛИН или ЦЕФСУЛОДИН или УРЕИДОПЕНИЦИЛЛИН	+	АМИНОЗИД или ЦИПРОФЛОКСАЦИН		АМИНОЗИД или ФТОРХИНОЛОН
Микроорганизмы, резистентные к тикарциллину	Энтеробактерии	ЦЕФАЛОСПОРИН 3 ПОКОЛЕНИЯ или УРЕИДОПЕНИЦИЛЛИН/ИНГИБИТОР БЕТА-ЛАКТАМАЗЫ	+	АМИНОЗИД или ФТОРХИНОЛОН	Стафилококки, резистентные к метициллину	ВАНКОМИЦИН или ТЕЙКОПЛАНИН
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ЦЕФТАЗИДИМ	+	ЦИПРОФЛОКСАЦИН		ФОСФОМИЦИН или ФУЗИДИНОВАЯ К-ТА или АМИНОЗИД
	<i>Acetobacter Serratia sp.</i>	ИМИПИНЕМ	+	АМИКАЦИН	Легионелла	МАКРОЛИД и / или ФТОРХИНОЛОН
+ Анаэробные бактерии		МЕТРОНИДАЗОЛ	или	КЛИНДАМИЦИН		

Табл. 3 НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ: ВЫБОР АНТИБИОТИКА

неудачной терапии пенициллином. В то же время не разумно рекомендовать эту терапию фторхинолонами в качестве первоочередной из-за экономических (высокая стоимость) и экологических соображений, так как реализация подобной стратегии в масштабах одной страны быстро приведет к развитию резистентных форм инфекции, как это было в случае с макролидами.

При неблагоприятном исходном состоянии пациента (алкоголизм, пожилой возраст, похудание, постгриппозная пневмония), начальной или развивающейся тяжести заболевания альтернативная замена эмпирического лечения на 3—4-е сутки болезни может представлять витальную опасность. Поэтому закономерно с самого начала расширить спектр антибактериального действия, сочетая цефалоспорины 2-го или 3-го поколения (или комплекс амоксициллин+клавулановая кислота) с макролидом (или фторхинолоном). Это сочетание, которое все же должно составлять исключение, бывает оправдано жизненными показаниями в целях усиления эффекта, а не соображениями синергического или аддитивного действия препаратов.

НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ПНЕВМОНИИ

Микробиологические возбудители значительно отличаются от бактерий, вызывающих развитие внегоспитальных пневмоний. Они в основном представлены грамотрицательными агентами (синегнойная палочка, энтеробактерии, *Acetobacter species*) и золотистым стафилококком. Наиболее часто выделяется и ответственна за высокую смертность синегнойная палочка. При нозокомиальных пневмониях часто выделяются не-

сколько микробов. Не исключением является и присоединение микроорганизмов, вызывающих суперинфекцию на фоне успешно начатого ранее лечения. Не совсем ясна степень контагиозности анаэробов. Описаны эпидемии пневмонии, вызванной *Legionella pneumophila*, связанные с дефектами в системах кондиционирования.

Обязательно проводится микробиологическое исследование, в особенности в случае развития нозокомиальной пневмонии при механической вентиляции легких. Сомнительным представляется наличие специфических клинических и рентгенологических данных. Поэтому малейшее подозрение на этиологический диагноз нуждается в подтверждении: количественном исследовании культуры, полученной при браш-биопсии при фиброскопии дистальных отделов бронхиального дерева, и прямом цитобактериологическом анализе бронхоальвеолярной лаважной жидкости после центрифугирования клеток [12].

Правильность эмпирического выбора антибиотика подтверждается реальной ситуацией улучшения состояния или отсутствия эффекта и результатами микробиологического исследования. Универсального безошибочного рецепта поведения врача в этой ситуации нет. Мнения о целесообразности монотерапии или лечения двумя препаратами опровергнуты. Некоторые исследования показали равную эффективность сочетанной взаимодополняющей антибактериальной терапии и монотерапии бета-лактамом антибиотиком широкого спектра действия. Во всяком случае монотерапия повышает риск развития бактериальной суперинфекции и, в случае пневмонии, вызванной синегнойной палочкой, эффект ее ниже, чем при лечении несколькими

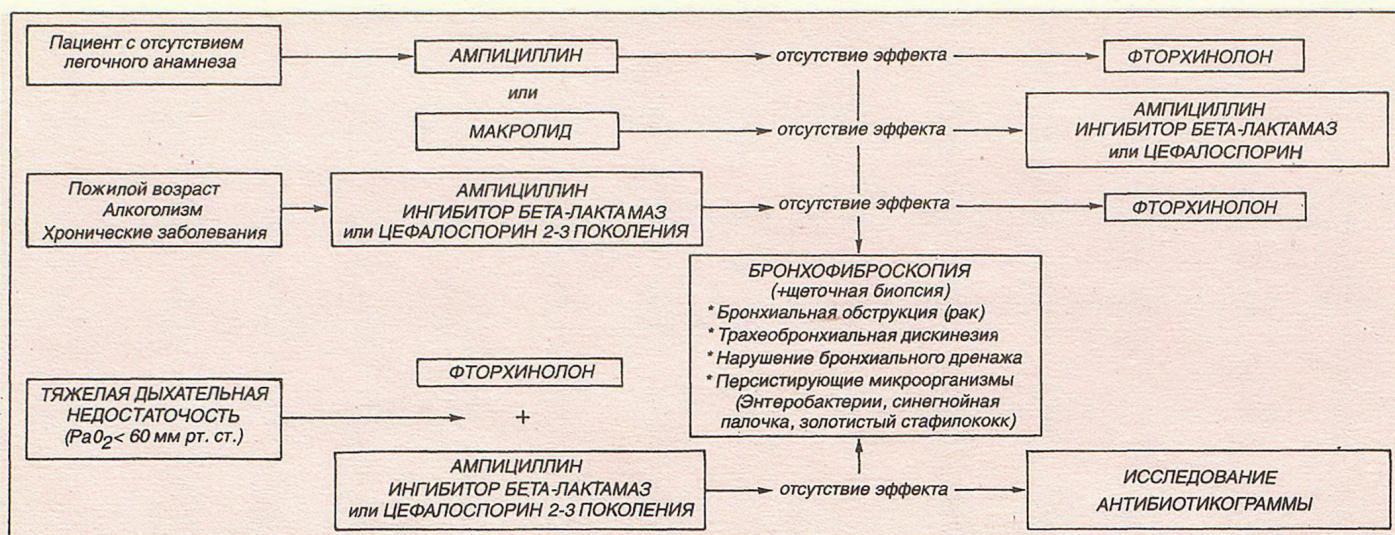


Табл. 4 - ИНФЕКЦИЯ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА: ВЫБОР АНТИБИОТИКА

препаратами. Исходя из некоторых моментов, можно постараться правильно выбрать эмпирическую терапию: необходимо узнать о ранее проводившейся антибактериальной терапии (она могла привести к формированию резистентных форм), бактериологической обстановке отделения, из которого переведен пациент, предшествовавших бронхолегочных заболеваниях (хроническая бронхопневмония, муковисцидоз), предыдущих анализах мокроты. Эмпирический выбор в пользу терапии двумя препаратами позволяет осуществить содружественное бактерицидное действие широкого спектра и гарантирует меньший риск возникновения резистентных штаммов. Однако единой схемы выбора нет, он обычно включает сочетание бета-лактамажного антибиотика, чувствительного к госпитальным энтеробактериям и/или к *Pseudomonas aeruginosa* (уреидопенициллин или цефалоспорин 3-го поколения) и аминогликозид [13]. Значение фторхинолонов, которыми некоторые исследователи пытаются заменить аминогликозиды, предстоит изучить. В определенных ситуациях, когда требуется расширить спектр действия, возможно присоединение третьего антибиотика — ванкомицина для воздействия на метициллинрезистентные штаммы стафилококка, макролида или фторхинолона — при подозрении или невозможности исключить легионеллез, метронидазола или клиндамицина, если назначенный бета-лактамажный антибиотик не проявил активности ко всем анаэробным бактериям. Табл. 3 дает ключ к выбору возможных антибактериальных препаратов, если возбудитель заболевания известен или врач склоняется к той или иной этиологической версии.

НАГНОИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЛЕВРЫ И ЛЕГКИХ

Идентификация возбудителя при нагноительных заболеваниях плевры и легких обязательна и луч-

ше всего достигается прямой транспариетальной пункцией. Этиологическими факторами могут быть различные микроорганизмы, вызывающие развитие внегоспитальных и нозокомиальных пневмоний. Следует сказать о высокой распространенности анаэробных бактерий, являющихся единственным причинным фактором или ассоциированных с аэробами, выделяемыми в 75 % наблюдений.

Антибактериальная терапия нагноительных заболеваний легких и плевры является лишь одним из элементов терапевтической триады, включающей в себя также эвакуацию гнойного содержимого, дренаж и лечение основного и фоновых заболеваний.

Антибиотикотерапия должна быть мощной (в удвоенной дозе), достаточно продолжительной (4—8 недель) и оказать выраженное бактерицидное действие. Она должна включать антибиотик, активный по отношению к анаэробной инфекции (пенициллин или расширенного спектра действия амоксициллин+клавулановая кислота или уреидопенициллин, метронидазол, клиндамицин). В начале лечения, когда выполняются микробиологические исследования, препарат назначается парентерально. Необходимо сочетать антибактериальную терапию с дренажем и лавжом «кармана» при эмпиеме плевры.

ИНФЕКЦИИ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА (см. табл. 4)

Острый бронхит

Показания к проведению антибактериальной терапии при остром бронхите в значительной мере изменились. Недостаточно исследований выполнено с плацебо. Эффективность антибиотика по отношению к плацебо объективно показана лишь в каждом третьем исследовании. Причина этого феномена заключается, по-видимому, в том,

что острый бронхит — заболевание в основном вирусной этиологии. Распространенность острых бронхитов микоплазменной и хламидийной этиологии невысока, несмотря на то, что еще недавно в литературе встречались сведения о частоте заболеваний, вызванных *Chlamydia pneumoniae*. Вирусная инфекция может сопровождаться развитием вирусно-бактериальной ассоциации или развитием вторичной бактериальной инфекции, в основном *Haemophilus influenzae*, пневмококковой, эпизодически — *Moraxella catarrhalis*, редко — связанной с энтеробактериями или золотистым стафилококком. Присоединение вторичной бактериальной инфекции в основном отмечается у курильщиков, при затяжных и рецидивирующих бронхитах и у лиц, относящихся к так называемой группе риска: страдающих алкоголизмом, каким-либо хроническим заболеванием, пожилых людей.

На практике назначение антибактериальной терапии не оправдано в большинстве случаев острого бронхита, развитие которого самостоятельно приводит к выздоровлению в течение нескольких дней. В случае, когда врач заподозряет присоединение вторичной бактериальной флоры, в первую очередь назначается антибиотик с хорошей толерантностью, удобный для назначения, не слишком дорогой, с высокой клинической эффективностью и активностью в отношении *Haemophilus influenzae* и пневмококка (ампициллин, макролид).

Хронический бронхит

Формирование хронического бронхита сопровождается обострениями, выражающимися в усилении кашля с гнойной мокротой и одышки. В значительной степени изменились представления об эффективности антибиотиков при этом заболевании. Небольшое количество исследований выполнено с плацебо. Результаты их разноречивы вследствие двух причин. Во-первых, хронический бронхит не является инфекционным заболеванием; обострения могут быть спровоцированы неинфекционным агентом (атмосферное загрязнение) или же инфекционным, однако наиболее часто вирусным. Хроническая бактериальная инфекция выявлена лишь у 50 % пациентов, чаще у курильщиков. В период обострений происходит оживление прежде всего колонизировавшихся штаммов (*Haemophilus influenzae*, пневмококк и иногда *Moraxella catarrhalis*). Дискутируется возможность бактерий-комменсалов (альфа-стрептококка, нейссерии) вызывать оппортунистические инфекции в уже измененном бронхиальном дереве [14]. Антибиотик оказывался эффективнее плацебо лишь в случае наличия основного критерия (гнойный характер мокроты) и одного из дополнительных — кашля и одышки [15]. При наличии этих показаний возможно начать лечение антибиотиком на тех же принци-

пах, что и при остром бронхите. Отсутствие терапевтического эффекта и другой органной патологии является показанием для перехода ко второму препарату, обладающему более широким антибактериальным спектром. У лиц, относящихся к группам риска, в особенности с хронической дыхательной недостаточностью в стадии декомпенсации, спектр действия антибиотика должен быть расширен. Неудача от первого курса антибактериального препарата может сопровождаться быстрой декомпенсацией, приводящей больного к искусственной вентиляции легких и/или летальному исходу; некоторыми исследователями [14] было показано, что у этих исходно тяжелых пациентов наиболее часто выделяли грамотрицательную флору и золотистый стафилококк. В связи с этим представляется целесообразным изначальное назначение этой группе больных антибиотиков наиболее широкого спектра действия или сочетания цефалоспоринов 2—3-го поколения, аугментина с фторхинолонами. Вместе с тем этот подход не был подтвержден широкомасштабными испытаниями.

Концепция профилактических систематических курсов антибактериальной терапии в холодное время года, чрезвычайно популярная в течение многих лет, в настоящее время отвергнута. Подобная тактика никак не влияет на развитие бронхиальной обструкции, способствует появлению резистентных бактериальных штаммов и оказывается дорогостоящей. Однако она реально снижает частоту обострений и число госпитализаций. Вероятно, она может быть сохранена лишь у ограниченной группы пациентов с хроническим обструктивным бронхитом, страдающих частыми (более 3 раз в год) и быстро развивающимися инфекционными обострениями.

Бронхоэктазии

При бронхоэктазах микробная флора носит почти постоянный характер, что связано с глубокими изменениями мукоцилиарного транспорта. Наиболее часто выделяется *Haemophilus influenzae*. При далеко зашедших формах заболевания, муковисцидозе эволюция процесса ведет сначала к колонизации золотистого стафилококка, а затем синегнойной палочки. В начальных стадиях эта колонизация носит преходящий, затем постоянный характер; в особенности хорошо эта динамика прослеживается на штаммах синегнойной палочки — вначале они немуконидные, затем присоединяются слизистые формы, тяжело поддающиеся антибактериальной терапии и склонные к длительной персистенции. Антибактериальное лечение в сочетании с интенсивной дренирующей терапией и физиотерапией показано при обострении заболевания или сохранении очага альвеолита. Выбор антибиотика зависит от чувствительности выделенных бактерий. Если выделен *Pseudomonas*, то рекомендуется парентеральный курс

из нескольких антибиотиков не менее 15 дней.

Под влиянием датских исследователей при появлении синегнойной палочки в секрете больных муковисцидозом были предложены систематические (в основном 1 раз в триместр) курсы антибактериальной терапии, что привело к любопытным данным в плане жизненного прогноза этих пациентов. Подобное лечение способствовало предупреждению последующих прогрессирующих бронхолегочных изменений, т. е. повреждений, связанных с воспалением, поддерживаемым комбинацией синегнойной палочки и преципитирующих антител. Обсуждается возможность проведения подобной стратегии и в отношении больных с другими формами инфицированных бронхоэктазов, но в настоящее время эта концепция пока не подтверждена достоверными широко-масштабными исследованиями. Интерес представляет также мало разработанная до настоящего времени идея использования антибиотиков в виде аэрозолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Geslin P. Centre national de reference du pneumocoque. Rapport d'activite 1989 // BEH.— 1991.— Vol. 2.— P. 6—7.
2. Pallares R., Gudiol F., Linares J., Ariza J., Rufi G., Murgui L., Dorca J., Viladrich P. F. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci // N. Engl. J. Med.— 1987.— Vol. 317.— P. 18—22.
3. Klugman K. P. Pneumococcal resistance to antibiotic // Clin. Microbiol. Rev.— 1990.— Vol. 3.— P. 171—196.
4. Grayston J. T., Campbell L. A., Kuo C. C., Mordhorst C. H., Saikku P., Thom D. H., Wang S. P. A new respiratory tract pathogen: chlamydia pneumoniae strain TWAR // J. Infect. Dis.— 1990.— Vol. 161.— P. 618—625.
5. Leophonte P., Massip P. Justification de la strategie antibiotique au cours des infections respiratoires (immuno-deprime exclu) // Encyclopedie. Medico. chirurgicale, Poumon 6000 050 9.— Paris, 1990.— P. 6.
6. Levy M., Dromer F., Brion N., Leturdu F., Carbon C. Community-acquired pneumonia. Importance of initial non invasive bacteriologic and radiologic investigations // Chest.— 1988.— Vol. 92.— P. 43—48.
7. Research Committee of the British Thoracic Society and the Public Health Laboratory Science. Community-acquired pneumonia in adults in British Hospital in 1982—1983: a survey aetiology, mortality, pronostic factors and outcome // Q. J. Med.— 1987.— Vol. 62.— P. 195—220.
8. Woodhead M. A., Mac Farlane J. T., Mc Craken J. S., Rose D. H., Finch R. G. Perspective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community // Lancet.— 1987.— Vol. 1.— P. 671—674.
9. Mac Farlane J. T., Miller A. C., Roderick Smith V. A., Morris A. H., Rose D. H. Comparative radiographic features of community-acquired legionnaires disease pneumonia, Mycoplasma pneumonia pneumonia and psittacosis // Thorax.— 1984.— Vol. 39.— P. 28—33.
10. Woodhead M. A., Mac Farlane J. T. Comparative clinical and laboratory features legionella with pneumococcal and Mycoplasma pneumonia // Br. J. Dis. Chest.— 1987.— Vol. 81.— P. 133—139.
11. Brun-Buisson C. J. L. Nosocomial lung infections // Drug-induced disorders / Ed. G. M. Akoun, J. P. White.— Amsterdam: Elsevier, 1989.— P. 300—326.
12. Diagnostic des pneumopathies nosocomiales en reanimation. 5eme Conference de consensus en reanimation et medecine d'urgence (13 octobre 1989) // Rev. Pneumol. Clin.— 1990.— Vol. 46.— P. 88—90.
13. Schlemmer B., Garrouste M. Th., Le Gall J. R. Traitement antibiotique des pneumopathies nosocomiales. Bases de reflexion et attitude pratique // Reanimation et Medecine d'Urgence (Expansion Scientifique Fr.).— Paris, 1988.— P. 288—304.
14. Fagon J. Y., Chastre J., Trouillet J. L., Domart Y., Dembert M. C., Bornet M., Gibert C. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis // Am. Rev. Resp. Dis.— 1990.— Vol. 142.— P. 1004—1008.
15. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P. W., Hersafeld E. S., Harding G. M. B., Nelson N. A. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Ann. Intern. Med.— 1987.— Vol. 106.— P. 196—204.