

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CLINICAL AND EXPERIMENTAL RESEARCH

УДК 616.23-003.224:579.2

© В.А. Батурин, Ф.Т. Малыхин, Е.В. Щетинин, 2012

СОСТАВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЯЕМЫХ ИЗ МОКРОТЫ У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, И ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ СРЕДСТВАМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ, ДИАГНОЗА И ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ

COMPOSITION OF MICROORGANISMS, DISCHARGED FROM THE SPUTUM IN PATIENTS WITH LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS, AND THEIR SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL DRUGS DEPENDING ON AGE OF THE PATIENTS, DIAGNOSIS AND PREVIOUS TREATMENT

В.А. Батурин, Ф.Т. Малыхин, Е.В. Щетинин
V.A. Baturin, F.T. Malykhin, E.V. Shchetinin

*Ставропольская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения
и социального развития Российской Федерации, Ставрополь
Stavropol State Medical Academy of the Ministry of Health and Social Development
of the Russian Federation, Stavropol*

Контакт: В.А. Батурин, e-mail: v_baturin@mail.ru

Проведено микробиологическое исследование мокроты 2585 амбулаторных больных и анализ 209 амбулаторных карт пациентов с инфекционной патологией нижних дыхательных путей (НДП). У молодых пациентов в 52,1% случаев встречались микоплазмы. С возрастом увеличивается значение пневмококков. При пневмониях преобладали *Str. pneumoniae* (40%) и *M. pneumoniae* (34,5%), при хронических бронхитах в 2–3 раза чаще выделяли *H. influenzae*. Эмпирический прием антибиотиков снижал обнаружение в мокроте пневмококка и гемофильной палочки в 10–15 раз, но увеличивал выявление энтеробактерий (в 2–7 раз). В группе больных с эмпирическим приемом антибиотиков уровень резистентности возбудителей возрастал. Рекомендован обязательный микробиологический контроль упомянутых категорий пациентов. Состав микрофлоры, выделяемой из мокроты у больных с инфекциями НДП, и ее чувствительность к антибиотикам зависят от возрастной группы пациентов, имеющегося у них заболевания и стартовой терапии.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, хроническая обструктивная болезнь легких, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Str. pneumoniae*, чувствительность к антибиотикам.

The microbiological investigation of sputum of 2585 outpatients and 209 hospital records analysis of patients with infectious pathology of the lower respiratory tract (LRT) was carried out. Mycoplasmas occurred in 52,1% in the young patients. With age, the value of pneumococci increases. At pneumonia *Str. pneumoniae* (40%) and *M. pneumoniae* (34,5%) prevailed, at chronic bronchitis *H. influenzae* were isolated 2–3 times more often. Empirical intake of antibiotics reduced the detection of pneumococci and hemophils in sputum by 10–15 times, but increased the detection of enterobacteria (2–7 times). In the patients with empirical antibiotic intake the resistance level of pathogens increased. Mandatory microbiological control is recommended to these categories of patients. The composition of the microflora isolated from the sputum of patients with infections of the LRT, and its sensitivity to antibiotics depends on the age group of patients, their current disease and start treatment.

Key words: extrahospital pneumonias, chronic obstructive pulmonary disease, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Str. pneumoniae*, sensitivity to antibiotics.

Введение. Антибактериальные препараты составляют до 40% лекарств, назначаемых больным пожилого и старческого возраста [3]. Достаточно широко используются они и в других возрастных группах. Считается, что в России регистрируется относительно низкий уровень лекарственной устойчивости [5]. Принятие решения о назначении антимикробного препарата такому пациенту требует учета не только конкретной клинической ситуации, но и возрастных особенностей контингента, предусматривает выбор оптимального антибиотика, оценку его эффективности и переносимости у данного конкретного больного [3]. В основе рационального выбора антимикробных препаратов для эмпирической терапии респираторной патологии лежит знание ведущих ее возбудителей. Вместе с тем, качественные исследования этиологии этих заболеваний до настоящего времени немногочисленны [13]. Это связано с рядом факторов: территориальная и/или ведомственная разобщенность лечебных подразделений и микробиологических лабораторий, что приводит к нарушениям сроков и правил хранения и транспортировки биологического материала; недостаточное оснащение микробиологических лабораторий, использование ими устаревших подходов к идентификации возбудителей и определению их чувствительности; низкая микробиологическая культура медицинского персонала, затрудняющая как правильное получение клинического материала, так и трактовку полученных результатов [7].

Цель исследования — провести оценку состава и чувствительности к антибактериальным препаратам возбудителей внебольничных заболеваний нижних отделов респираторного тракта у амбулаторных пациентов — жителей г. Ставрополя в зависимости от их возраста, диагноза и предшествующей антибактериальной терапии (АБТ).

Материалы и методы. На базе бактериологической лаборатории Центра клинической фармакологии и фармакотерапии (ЦКФФ) проведено микробиологическое исследование мокроты больных с инфекционной патологией нижних дыхательных путей (НДП) из всех поликлиник г. Ставрополя. Выделение возбудителей и определение их чувствительности к противомикробным средствам выполнялось в соответствии со стандартами NCCLS-1999-2002/CLSI и методическими указаниями МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» (2004 г.) [4]. Исследование проводилось в срок не позднее 3 часов с момента получения материала, в том числе с использованием разработанных в ЦКФФ тест-систем по выявлению и определению резистентности *M. pneumoniae* («Пневмо-тест», производство ООО НПО «Иммунотэкс», Россия) [1, 2].

Обследовано 2585 амбулаторных пациентов в возрасте ≥ 18 лет с продуктивным кашлем

с установленными диагнозами: внебольничная пневмония, обострение хронического необструктивного бронхита, инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Пациенты были разделены на 3 группы: 18–34 года, 35–60 лет и старше 60 лет. Из исследования исключались больные: 1) нуждавшиеся в стационарном лечении; 2) с госпитализацией по любому поводу в течение 2 недель до возникновения или обострения данного заболевания; 3) проживающие в социальных учреждениях ≥ 2 недель. Бактериологическое подтверждение диагноза проведено у 1419 больных, при этом выделено 1806 штаммов микроорганизмов.

Кроме того, проведен анализ 209 амбулаторных карт пациентов с инфекционной патологией нижних дыхательных путей, обращавшихся по этому поводу в городские поликлиники. Сравнение количественных признаков проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты были одинаковыми во всех охваченных исследовании поликлинических учреждениях. Частота этиологической диагностики внебольничных заболеваний НДП в ЦКФФ составила 54,9%. В амбулаторных условиях ведущими возбудителями инфекционных заболеваний НДП являлись *Streptococcus pneumoniae* (44,3%), *Mycoplasma pneumoniae* (24,6%), *Enterobacteriaceae* spp. (21,9%). При отдельных видах патологии преобладали: при пневмониях — *Str. pneumoniae* (40%) и *M. pneumoniae* (34,5%); при хроническом необструктивном бронхите и ХОБЛ в 2–3 раза чаще обнаруживалась *H. influenzae*, редкая при пневмониях ($p < 0,05$). У молодых пациентов распространенность микоплазм достигала максимума — 52,1%. С возрастом (в группах больных 35–60 лет и старше 60 лет), независимо от диагноза, возрастает доля выделенных из их мокроты пневмококков, гемофильной палочки ($p < 0,01$, в сравнении с группой пациентов до 35 лет). Кроме того, увеличивается и доля различных представителей семейства энтеробактерий — *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *E. coli*, *Enterobacter* spp. ($p < 0,05$, при сопоставлении группы пациентов старше 60 лет с больными моложе 35 лет). Вместе с тем, в общей структуре возбудителей с увеличением возраста снижается роль микоплазм (с 52,1% у пациентов моложе 35 лет до 4,3% у лиц старше 60 лет, $p < 0,01$). Однако даже у пациентов старше 60 лет *M. pneumoniae* занимает достаточно существенную долю в структуре микрофлоры (например, при ХОБЛ — 9,3%).

Установлено, что около 35% пациентов проходили бактериологическое исследование, уже принимая противомикробные средства, в большинстве случаев в порядке самолечения. Их обращение к врачу было связано прежде всего с отсутствием значимого эффекта от приема препаратов. Изменения состава выделяемых микроорганизмов происходило при всех рас-

смаатриваемых видах патологии. В частности, предварительное использование антибактериальных препаратов (АБП) при всех видах патологии уменьшало вероятность обнаружения в мокроте пневмококка и гемофильной палочки в 10–15 раз ($p < 0,05$ – $p < 0,01$), но увеличивало возможность выявления энтеробактерий (в 2–7 раз, с той же степенью достоверности) и энтерококков. В то же время предварительный прием антибиотиков не оказывал влияния на частоту выявления стафилококков при пневмониях. Наиболее существенным моментом следует считать значительное преобладание микоплазм в структуре возбудителей внебольничных пневмоний у получавших лечение больных (54,2% против 24,6% у нелеченных пациентов, $p < 0,05$). Впрочем, и при хронических заболеваниях нижних дыхательных путей эти микроорганизмы выделяются достаточно часто.

Среди препаратов, используемых пациентами до проведения бактериологического исследования, преобладали аминопенициллины и ципрофлоксацин (по 28,6%). Мидекамицин использовали 17,1% больных, доксициклин – 12,9%, ко-тримоксазол – 5,7%, азитромицин и эритромицин – 4,3%. Отмечены определенные закономерности в структуре потребления препаратов, применявшихся при отдельных заболеваниях. Так, при пневмониях чаще, хотя и неэффективно, использовали ампициллин и мидекамицин (около половины пациентов, $p < 0,05$ по отношению к ХОБЛ), при хроническом обструктивном бронхите – ципрофлоксацин ($p < 0,05$ по сравнению с больными с пневмониями).

С увеличением возраста пациентов и при наличии у них хронических воспалительных заболеваний, а также предшествующего приема антибактериальных препаратов, у больных возрастает роль энтеробактерий ($p < 0,05$, по сравнению с непринимавшими АБП пациентами) и энтерококков. Существенным моментом является то, что у 15% обследованных обнаружены ассоциации микроорганизмов. Основные возбудители внебольничных заболеваний НДП у пациентов, не получавших до бактериологического обследования АБП, имели низкий уровень устойчивости к антимикробным препаратам. Вместе с тем, в последние годы выявлено нарастание резистентности к макролидным антибиотикам (до 25% нечувствительных штаммов) и тетрациклинам (более 10%) у *M. pneumoniae*. В группе больных с предварительным приемом АБП уровень выделения резистентных микроорганизмов был особенно высок у энтеробактерий и энтерококков (до 32–50% нечувствительных штаммов).

Таким образом, частота этиологической диагностики внебольничных заболеваний НДП в анализируемых случаях соответствует должной на современном этапе (по мнению ведущих специалистов – примерно половина случаев, а по данным систематического обзора зарегистри-

рованных в MEDLINE исследований за 1966–1995 гг. – 66,2%) [10]. Причинами низкой степени идентификации возбудителей могут быть как различные технологические нарушения (сбора, хранения, транспортировки биологического субстрата), предшествующий прием противомикробных средств, так и низкая чувствительность и непригодность к выявлению новых возбудителей используемых тест-систем [7, 8]. Наиболее отчетливо прослежена взаимосвязь с предшествующей АБТ. Ситуация с имеющимися различиями структуры преобладающих бактериальных возбудителей внебольничных заболеваний НДП требует обязательного микробиологического контроля с выделением возбудителя и определения его чувствительности к антибактериальным средствам [6]. Анализ факторов, определяющих долю различных возбудителей в структуре внебольничных респираторных инфекций НДП, подтвердил существенную роль предшествующего применения антибактериальных препаратов [12]. Выявленная максимально высокая распространенность микоплазм у молодых пациентов (52,1%) согласуется с данными других исследований [11, 14]. Обнаружение у части обследованных ассоциаций микроорганизмов соответствует ранее полученным результатам [5, 9].

Выделение в группе больных с предварительным приемом АБП микроорганизмов с повышенной резистентностью к макролидным антибиотикам требует обязательного выполнения у этой категории пациентов бактериологического исследования мокроты. Оно особенно важно для коррекции противомикробной терапии у больных, прибегнувших к исследованию в связи с неэффективностью предшествующего лечения (более 30% пациентов).

Выводы

1. У больных, обследованных в амбулаторных условиях, при острых и хронических инфекционно-зависимых заболеваниях нижних дыхательных путей чаще всего выделяются *Str. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, на долю которых приходится до 70% данной патологии.

2. Состав патогенов при внебольничной пневмонии и ХОБЛ отличаются: в частности, при пневмониях преобладают *Str. pneumoniae* (40%) и *M. pneumoniae* (34,5%), а при ХОБЛ – наряду с сохранением роли пневмококка (43,5%), на второе место выходят *Enterobacteriaceae* spp. (21,8%).

3. У молодых больных с внебольничными пневмониями в качестве выделяемых микроорганизмов чаще встречаются *M. pneumoniae*. В то же время у пациентов старшей возрастной группы при этой патологии преобладают *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Enterobacteriaceae* spp.

4. При хронических формах заболеваний у пожилых пациентов по сравнению с острыми среди выделенных патогенов более чем в два раза возрастает доля *M. pneumoniae*.

5. Предшествующий прием АБП приводит к тому, что при исследовании чувствительности микрофлоры мокроты чаще выявляются грам-отрицательные микроорганизмы с более высоким уровнем устойчивости к их действию.

6. Учитывая полученные результаты, в соответствии с принципами рациональной терапии, у упомянутых категорий заболевших требуется обязательное проведение бактериологического мониторинга.

Литература

1. Батулин В.А. Стандартные подходы к фармакотерапии инфекционных заболеваний респираторного и мочевыводящего трактов / В.А. Батулин, Е.В. Щетинин. — Ставрополь: Изд. СтГМА, 2006. — 192 с.
2. Батулин В.А. Диагностика и лечение респираторного микоплазмоза / В.А. Батулин, Е.В. Щетинин // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2007. — № 1. — С. 65–71.
3. Дворецкий Л.И. Пожилой больной и инфекция: руководство для врачей / Л.И. Дворецкий, С.В. Яковлев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 368 с.
4. Зубков М.Н. Микробиологическая диагностика при легочных заболеваниях / М.Н. Зубков // Респираторная медицина / под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — Т. 1. — С. 238–252.
5. Козлов Р.С. Перспективы применения новых цефалоспоринов в терапии пневмококковых инфекций / Р.С. Козлов, О.В. Сивая, А.Н. Шевелев // Пульмонология. — 2011. — № 3. — С. 53–58.
6. Оськина Е.А. Особенности клинического течения внебольничной и нозокомиальной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста / Е.А. Оськина, А.В. Жестков // Пульмонология. — 2010. — № 6. — С. 5–8.
7. Рачина С.А. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах Смоленска / С.А. Рачина [и др.] // Пульмонология. — 2011. — № 1. — С. 5–18.
8. Davidson R.J. Laboratory diagnosis of community-acquired pneumonia / R.J. Davidson, K.S. Macdonald // Community-acquired pneumonia / Ed. T.J. Marrie. — New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2001. — P. 35–42.
9. De Roux A. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalized patients / A. De Roux [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — № 27. — P. 795–800.
10. Fine M.J. Prognosis et outcomes of patient with community-acquired pneumonia. A meta-analysis / M.J. Fine [et al.] // J.A.M.A. — 1996. — № 275. — P. 134–141.
11. Miyashita N. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in the elderly / N. Miyashita [et al.] // Med. Sci. Monit. — 2008. — № 14(8). — P. 387–391.
12. Musher D.M. Diagnostic value microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia / D.M. Musher, R. Montoya, A. Wanahita // Clin. Infect. Dis. — 2004. — № 39. — P. 165–169.
13. Thiem U. Elderly patients with community-acquired pneumonia: optimal treatment strategies / U. Thiem, H.J. Heppner, L. Pientka // Drugs. Aging. — 2011. — № 28 (7). — P. 519–537.
14. Von Baum H. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia revisited within the German Competence Network for Community-acquired pneumonia (CAPNETZ) / H. Von Baum [et al.] // BMC Infect. Dis. — 2009. — № 9. — P. 62–71.