

НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
КАЗАХСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

УДК 616.24 – 002.7:579 - 078

На правах рукописи

ПШЕНБАЕВА АИДА САЙЛАУОВНА

**Микробиологические аспекты применения комплексной терапии
внебольничных пневмоний**

03.00.07 - микробиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук,
профессор Бисенова Н.М.

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Айнабекова Б.А.

Республика Казахстан
Астана, 2006

Содержание

Нормативные ссылки	4
Определения, обозначения и сокращения	5
Введение	6
1 Литературный обзор	10
1.1 Вопросы современной эпидемиологии и этиологии внебольничных пневмоний	10
1.2 Антибиотикочувствительность и резистентность возбудителей внебольничных пневмоний	14
1.3 Методы лечения внебольничных пневмоний на современном этапе	21
1.3.1 Ингаляционное введение антибактериальных препаратов	24
1.3.2 Физиотерапия в лечебной практике	25
1.3.2.1 Физические основы гальванического тока	26
1.3.2.2 Биологические основы гальванического тока	27
2 Материал и методы	29
2.1 Материал исследования	29
2.1.1 Общая характеристика больных	29
2.1.2 Исследуемый материал	30
2.2 Методы исследования	31
2.2.1 Исследование функции внешнего дыхания	31
2.2.2 Микроскопический метод исследования культур	32
2.2.3 Методы выделения и идентификации культур	32
2.2.4 Метод определения количественного содержания микроорганизмов	38
2.2.5 Методы определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам	38
2.2.6 Методы определения факторов патогенности культур	39
2.2.7 Статистические методы	39
3 Микробный спектр мокроты у больных внебольничными пневмониями	40
3.1 Микробный пейзаж мокроты больных пневмониями	40
3.2 Динамика микробного спектра микрофлоры мокроты больных пневмониями за 2002 – 2005 годы	49
4 Антибиотикочувствительность основных возбудителей внебольничных пневмоний, выделенных в наших исследованиях	53
4.1 Антибиотикочувствительность бактерий рода <i>Streptococcus</i>	53
4.2 Антибиотикочувствительность штаммов <i>Moraxella catarrhalis</i>	59
4.3 Антибиотикочувствительность штаммов <i>Staphylococcus aureus</i>	61
4.4 Антибиотикочувствительность штаммов <i>Flavimonas oryzihabitans</i>	63
5 Факторы патогенности основных возбудителей внебольничных пневмоний	66
5.1 Ферменты патогенности до комплексной терапии	66
5.2 Ферменты патогенности после комплексной терапии	70

6 Особенности клинического течения внебольничных пневмоний в зависимости от вида возбудителя	73
7 Микробиологическая и клиническая оценка проводимых методов терапии больных внебольничными пневмониями	79
Заключение	84
Выводы	96
Практические рекомендации	97
Список использованных источников	98

Нормативные ссылки

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

- ГОСТ 4517-87 Реактивы. Методы приготовления вспомогательных реактивов и растворов, применяемых при анализе.
- ГОСТ 4919.2-77 Реактивы и особо чистые вещества.
- ГОСТ 6709 72 Вода дистиллированная. Технические условия.
- ГОСТ 17299-78 Спирт этиловый технический. Технические условия.
- ГОСТ 3118-77 Кислота соляная. Технические условия.
- ГОСТ 435-77 Марганец (II) сернокислый 5-6-водный.
- ГОСТ 1770-74Е Посуда мерная лабораторная стеклянная. Цилиндры, мензурки, колбы, пробирки.
- ГОСТ 1770-74 Пробирки центрифужные.
- ГОСТ ТУ 92-891.029-91 Колбы лабораторные.
- ГОСТ 25336-82 Стаканы лабораторные.
- ГОСТ ТУ 25-11-1107-75 Сосуды лабораторные.
- ГОСТ 21400-75 Цилиндры.
- ГОСТ 111-78 Стекла покровные.
- ГОСТ 555-81 Вата медицинская гигроскопическая.
- ГОСТ 4.180-85 СПКП. Меры массы. Номенклатура показателей.
- ГОСТ 4.365-85 СПКП. Оборудование. Номенклатура показателей.
- ГОСТ 7.32-2001 Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
- ГОСТ 8134-98 Шкала pH водных растворов.
- ГОСТ 7328-82Е Меры массы общего назначения и образцовые. Технические условия.
- ГОСТ 12026-76 Бумага фильтровальная лабораторная. Технические условия.
- ГОСТ 13718-68 Весы торсионные. Методы и средства проверки.
- ГОСТ 14919-83Е Электроплиты, электроплитки и жарочные электрошкафы бытовые. Общие технические условия.
- ГОСТ 19126-76Е Инструменты медицинские металлические. Общие технические условия.
- ГОСТ 25706-83 Лупы. Типы, основные параметры. Общие технические требования.
- ГОСТ 27134-86 Аппараты и установки сушильные. Классификация.
- ГОСТ 28351-89 Продукты химические органические. Методы определения кислотности и щелочности.
- ГОСТ 30204-95 Приборы холодильные бытовые. Эксплуатационные характеристики и методы испытаний.
- ГОСТ 50785-95 Фильтры оптические. Типы и основные параметры.

Определения, обозначения и сокращения

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких

ВП – внебольничные пневмонии

ВДП – верхние дыхательные пути

ГВЗ – гнойно-воспалительные заболевания

НДП – нижние дыхательные пути

НФГОБ – не ферментирующие грамотрицательные бактерии

АМП – антимикробные препараты

МПК – минимальная подавляющая концентрация

АБТ – антибактериальная терапия

МИК – минимальная ингибирующая концентрация

ВСА – висмут-сульфит агар

ЖСА – желточно-солевой агар

ИТШ – инфекционно-токсический шок

ЭП – экссудативный плеврит

Микст-пневмония – микоплазменно-бактериальная пневмония

ЛС – лекарственные средства

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ОФВ1 - объем форсированного выдоха за 1 сек

МОС25 - максимальная объемная скорость на уровне 25% ФЖЕЛ

МОС50 - максимальная объемная скорость на уровне 50% ФЖЕЛ

Введение

Актуальность темы

Проблема пневмоний относится к числу наиболее актуальных областей современной пульмонологии. В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости пневмониями с 3-5 до 14-16 на 1000 населения в год [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7] и обусловленной ими летальности. По данным разных авторов, смертность от пневмоний составляет от 2-3 до 50% [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

В последние годы наблюдается тенденция к нарастанию частоты возникновения тяжелых форм заболевания, протекающих с ранее неизвестными клиническими проявлениями, нередко протекающих с тяжелыми осложнениями. Кроме того, значительно возросло количество затяжных и вялотекущих форм заболевания, так, по данным разных авторов, отмечается рост затяжных форм пневмоний с 2-5 до 30-40% [13, 19, 20, 21, 22], что, видимо, обуславливает трансформацию пневмоний в хронические неспецифические заболевания легких [23, 24, 25, 26]. Одной из причин исходов пневмоний в ХНЗЛ является характер микрофлоры: развитие хронических заболеваний легких чаще наблюдалось при выделении из мокроты кишечной палочки (16,7%) и стрептококков (13,3%) [27].

Увеличивающаяся частота атипичных и затяжных форм течения пневмоний связана с выделением таких возбудителей пневмоний, как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, приобретающих все больший удельный вес в структуре клинических форм пневмоний во всем мире, наибольшую частоту среди которых, имеют пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, по данным разных авторов - от 10 до 50% [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38]. В литературе достаточно полно освещены вопросы клиники, диагностики и лечения микоплазменных пневмоний, но практически отсутствуют публикации об особенностях клинического течения смешанных бактериально-микоплазменных пневмоний, имеются данные только об экспериментальных исследованиях в этом направлении [33].

За последние годы наблюдаются существенные изменения в характере микрофлоры мокроты, выделяемой больными при пневмониях. Установлено, что среди возбудителей пневмоний увеличилось значение микроорганизмов, относимых к условно-патогенным, что свидетельствует об изменчивости этиологической структуры этого заболевания [39, 40, 41, 42, 43, 44].

Изменение этиологической структуры, считают исследователи, является одной из причин перехода болезни в затяжные формы, другой же причиной считают значительно возросшую за последние годы устойчивость микроорганизмов к различным антимикробным препаратам [45, 46]. Имеются многочисленные зарубежные исследования, посвященные изучению этиологической структуры внебольничных пневмоний и антибиотикочувствительности микроорганизмов [47, 48, 49, 50], тогда как в Казахстане имеются единичные работы, посвященные изучению этиологической структуры внебольничных пневмоний [51, 52] и нет

исследований по антибиотикочувствительности и резистентности основных возбудителей пневмоний.

Проведенные в Казахстане исследования [53] по изучению нетоксигенных факторов патогенности - хемотаксиса и адгезии у выделенных возбудителей эмпием плевры показали, что все изученные штаммы условно-патогенных микроорганизмов - возбудителей эмпием плевры, имели высокий уровень адгезивности, поэтому представляет особый интерес вопросы изучения адгезивной активности и других факторов патогенности у выделенных возбудителей пневмоний.

Известно, что эффективными в лечении внебольничных пневмоний, являются макролиды [54, 55, 56, 57, 58, 59], тетрациклины [44], фторхинолоны [60, 61, 62, 63, 64, 65], цефалоспорины III-IV поколения [66, 67, 68, 69, 70, 71], однако исследования по изучению клинико-микробиологической эффективности цефтриаксона, наиболее широко используемого среди цефалоспоринов III поколения в лечении внебольничных пневмоний отсутствуют.

Недостаточная эффективность общепринятых методов лечения пневмоний обуславливает поиск других, не менее эффективных подходов к лечению данного заболевания, среди которых перспективным средством является ингаляционная антибактериальная терапия [17, 72]. С целью ускорения рассасывания экссудативно-инфильтративного воспаления применяются различные физиотерапевтические процедуры: УВЧ, индуктотермия, ультразвуковая терапия и другие методы [73], среди которых в комплексном лечении пневмоний для потенцирования действия ингаляционной терапии наиболее эффективным методом является метод гальванизации грудной клетки или внутриорганного электрофореза [74].

В свете вышеизложенного представляет интерес исследование воздействия сочетанной ингаляционной антибактериальной терапии и внутриорганного электрофореза на динамику микрофлоры мокроты больных внебольничными пневмониями, биологические свойства возбудителей и клинико-микробиологическая оценка эффективности данного метода лечения у больных пневмониями.

Цель исследования - изучить динамику этиологической структуры внебольничных пневмоний и оценить по микробиологическим показателям эффективность применения сочетанной ингаляционной антибактериальной терапии и гальванизации грудной клетки.

Для достижения цели ставились следующие **задачи исследования**:

1 Исследовать мокроту больных с пневмонией и выявить основных возбудителей внебольничных пневмоний в г. Астане.

2 Изучить динамику микробного спектра микрофлоры мокроты больных внебольничными пневмониями за 2002-2005 годы.

3 Провести мониторинг антибиотикорезистентности основных возбудителей внебольничных пневмоний в г. Астане.

4 Изучить факторы вирулентности основных возбудителей внебольничных пневмоний.

5 Клинико-микробиологическое обоснование сочетанного применения ингаляционного введения цефтриаксона и гальванизации грудной клетки.

Научная новизна:

Впервые в динамике изучен качественный и количественный состав мифлоры при внебольничных пневмониях в г. Астане, определены основные возбудители пневмоний.

Впервые проведено исследование антибиотикорезистентности основных возбудителей внебольничных пневмоний в г. Астане. Установлено, что, несмотря на то, что для каждого вида микроорганизмов характерны свои видовые различия по антибиотикограммам, основным возбудителям внебольничных пневмоний свойственна множественная резистентность к антимикробным препаратам.

Впервые в комплексе изучены факторы патогенности доминирующих возбудителей внебольничных пневмоний. Выявлено, что проведение сочетанной ингаляционной антибактериальной терапии и гальванизации ведет к утрате возбудителями колонизационной и инвазивной способности.

Впервые проведен микробиологический и клинический анализ применения традиционной комплексной терапии и сочетанной ингаляционной антибактериальной терапии и гальванизации грудной клетки при внебольничных пневмониях. Доказано, что ингаляционная антибактериальная терапия в сочетании с гальванизацией грудной клетки способствует быстрому уменьшению количества микроорганизмов в очагах воспаления и снижению их патогенного потенциала, тем самым сокращая сроки стационарного лечения на 2-3 дня.

Практическое значение:

Следует учитывать в микробиологической диагностике больных с внебольничными пневмониями возросшую роль условно-патогенных микроорганизмов в патологии, особенно таких как *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*, *Flavimonas oryzihabitans*.

Установлен спектр антибиотикограмм возбудителей внебольничных пневмоний, характеризующийся видовыми различиями и полирезистентностью, но с сохранением чувствительности к цефалоспорином II и III-го поколения, карбапенемам. В связи с этим, до получения результатов определения этиологической структуры и антибиотикограмм, в качестве препаратов эмпирической терапии могут быть рекомендованы цефалоспорины II и III-го поколения, карбапенемы.

В сравнении с традиционными методами терапии пневмоний в пульмонологической практике, при ингаляционном введении антибиотиков совместно с гальванизацией грудной клетки наблюдалось ускоренное снижение микробной обсемененности нижних дыхательных путей от условно-патогенных бактерий и уменьшалось пребывание больных в стационаре на 2-3 дня.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1 В г. Астане с 2002 по 2005 годы, у больных внебольничными пневмониями, отмечалось увеличение выявляемости бактерий вида *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis* и *Flavimonas oryzihabitans*, тогда как, выявляемость штаммов *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* значительно снизилась.

2 Выделенные при внебольничных пневмониях, культуры условно-патогенных бактерий, обладали адгезивной, гемолитической и инвазивной активностью. В процессе сочетанного лечения с применением ингаляционного введения антибиотиков и гальванизации грудной клетки происходило достоверное снижение патогенного потенциала изученных микроорганизмов.

3 Применение ингаляционного введения антибиотиков и гальванизации грудной клетки в лечении внебольничных пневмоний сократило сроки санации очагов воспаления легочной ткани в результате ослабления вирулентности микроорганизмов.

Личный вклад автора: автором лично выполнена основная часть исследований, проведен литературный обзор, его анализ, статистическая обработка полученных данных, обобщение их результатов.

Апробация работы: Основные положения диссертационной работы доложены: на IV Международном конгрессе пульмонологов Центральной Азии (Астана, 2004); научно-практической конференции «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний органов дыхания у сотрудников органов внутренних дел» (Астана, 2004); X Международной научно-практической конференции «Здоровье семьи – XXI век» (Бангкок, Таиланд, 2006); совместных заседаниях научных семинаров Национального научного медицинского центра и Казахской государственной медицинской академии (Астана, 2004, 2006) и заседании научного семинара Национального центра биотехнологий РК (Астана, 2006).

Публикация результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, перечень которых утвержден Комитетом, 6 тезисов в материалах международных и республиканских научных конференций.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 110 страницах компьютерного текста, включает 19 таблиц, 15 рисунков.

Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 202 источника, из них 70 - иностранных.

Диссертационная работа является частью НТП «Новые диагностические и лечебные технологии в клинической медицине» (шифр О. 0343), в рамках которой выполняется НИР 01.07. и НИР 04.05. «Микробиологическое обоснование применения новых подходов при диагностике и лечении гнойно-воспалительных заболеваний в неинфекционной клинике» (регистрационный номер 0104 РК 00138).

1 Литературный обзор

1.1 Вопросы современной эпидемиологии и этиологии внебольничных пневмоний

В Казахстане, по данным официальной статистики, в 2003 году заболеваемость по классу органов дыхания составила 22 160,6 случаев на 100 тыс. населения, при этом число заболеваний пневмониями на 100 тыс. населения составило 483,7 случая [1, 2, 16], а в 2004 г. заболеваемость болезнями органов дыхания составила 22 419,1 [3], что свидетельствует о неуклонном росте числа заболеваний дыхательной системы. В целом, в Казахстане за последнее десятилетие, наблюдается рост заболеваемости населения болезнями органов дыхания. Так, в 1995 году [75] заболеваемость по классу органов дыхания составляла 21456 случаев на 100 тыс. населения, причем на долю пневмоний приходилось от 1,7 до 3% [76]. Летальность от пневмоний, по данным отечественных авторов, составляет 2-5%, при этом, в случае осложненной пневмонии она доходит до 56% [16].

В России смертность по классу легочных заболеваний составила 107,7 на 100 тысяч населения у мужчин и 44,3 у женщин [6, 9, 10]. Частота пневмоний среди взрослого населения колеблется от 5 до 8 больных на 1000 жителей [9,10]. Установлено, что за каждые пять лет в России переносят пневмонию около 10% взрослого населения [23, 77]. Летальность от пневмоний в настоящее время составляет в среднем от 1,5 до 5%, при этом среди пациентов пожилого возраста (старше 60-65 лет) достигает 10-33%, а в случаях, осложненных бактериемией 20-50% [9, 78, 79, 80].

В США ежегодно диагностируется 3.000000-4.000000 случаев внебольничной пневмонии, по поводу которых совершается около 10 млн. врачебных визитов в год, более 900.000 больных госпитализируются [8, 11]. Из этого числа больных, непосредственно от внебольничной пневмонии, в США ежегодно умирают более 60.000 человек. Общее число взрослых (≥ 18 лет) больных пневмонией в 5 европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3.000 000 человек [9, 12, 81, 82], что подтверждается специальными эпидемиологическими исследованиями, из которых следует, что на 1000 взрослых приходится 7–8 человек, переносящих пневмонию [11]. По данным ВОЗ, более 10% всех госпитализаций с острой патологией связано с пневмониями [7, 82].

Во многих странах мира, в том числе и в государствах с развитой структурой медицинского сервиса, смертность от пневмоний за последние 30 лет возросла с 1% до 9% [12, 13, 17, 18, 40]. В США смертность среди больных, находящихся в стационаре с таким диагнозом, достигает 25% [83]. В настоящее время во всем мире пневмонии занимают 4-5 место среди всех причин смерти, а среди инфекционных заболеваний – 1-е место [12].

Пневмония является одной из самых распространенных причин трудопотерь среди населения наиболее активного возраста, что наносит существенный экономический ущерб обществу [82]. Так, в 1994 году в США затраты на лечение этого заболевания составили 9,7 миллиардов долларов [8].

Деление пневмоний на внебольничные и внутрибольничные оправдано, прежде всего, различиями этиологической структуры. К числу актуальных микроорганизмов, ответственных за развитие внебольничной пневмонии относятся, по данным разных авторов, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus* [39, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89].

Streptococcus pneumoniae является самым частым возбудителем пневмонии среди всех возрастных групп и вызывает, по разным сведениям, от 30 до 90% всех пневмоний [82, 83, 84, 85, 86].

Haemophilus influenzae ответственна за развитие пневмонии у взрослых (чаще у курильщиков и больных, страдающих хроническим обструктивным бронхитом) в 5-18% [87, 88, 89, 90, 91].

Staphylococcus aureus – неактуальный возбудитель ВП (3-5% всех случаев пневмонии), как правило, у больных с известными факторами риска (пожилой возраст, наркомания, хронический гемодиализ, переносимый грипп) [11, 16, 21]. Однако, в исследовании М.К. Ватолиной, основным этиологическим агентом, вызывающим пневмонию, являлись стафилококки – в 76,6% и очень редко – пневмококк – в 0,8% [39]. С ней согласны и некоторые зарубежные авторы, которые отмечают существенный вклад *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* в развитие внебольничных и нозокомиальных пневмоний [92].

К неактуальным возбудителям можно отнести и *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, которая является этиологическим агентом у 1-2% больных пневмонией [85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93], хотя некоторые зарубежные авторы отводят *Moraxella catarrhalis* третье место в этиологии бактериальных пневмоний, значение которой недостаточно освещено в отечественных публикациях [94]. К ним присоединяется и М.Н. Зубков [95], который пишет об участии *Moraxella catarrhalis* в развитии различных инфекций. Он отмечает, что бактерии, которые до недавнего времени считались нормальными обитателями слизистых верхних дыхательных путей, вызывают гнойные отиты в 10-15% случаев и занимают второе-третье место среди бактериальных возбудителей внебольничных пневмоний [95].

По данным А.Л. Комиссарова в г. Москве среди пневмоний, вызванных бактериями, самыми частыми были пневмококковые пневмонии – 24,7%. На втором месте были пневмонии, вызванные *Haemophilus influenzae* – 11,3%. Доли пневмоний, вызванных монокультурой микоплазмы или хламидии составили 10,3% и 6,2% случаев соответственно. Ассоциации возбудителей отличались значительным разнообразием. Из них наиболее частыми были сочетание микоплазмы пневмонии и условно-патогенных стрептококков (4,1%), сочетание пневмококка и микоплазмы пневмонии (3,1%), а также микоплазмы пневмонии и хламидии (3,1%) [89].

В исследованиях Б.А. Айнабековой (2002), *Streptococcus pneumoniae* был выделен в 9,8% больных внебольничной пневмонией, а *Streptococcus viridans* – в 4,9% случаев [51].

По данным другого отечественного автора Г.Е. Баймакановой [52], у больных внебольничной пневмонией в Алматинской области, основными

этиологическими агентами являлись золотистый стафилококк и пневмококк, но исследования проводились у пожилых больных.

Несомненный интерес представляют результаты метаанализа этиологии ВП у 33.148 пациентов (по данным 122 исследований). Было проанализировано 7 113 клинических случаев, при которых был выделен вероятный возбудитель. Статистический анализ 7 079 сообщений (только случаи с этиологически верифицированной пневмонией) показал, что *Streptococcus pneumoniae* являлся возбудителем ВП у 4 432 (65%) пациентов, *Haemophilus influenzae* - у 2,5%, *Mycoplasma pneumoniae* у 1,5%, ассоциации микроорганизмов - у 0,9%, *Coxiella burnetii* - у 0,5% и *Staphylococcus aureus* - у 0,47%. У подавляющего большинства пациентов этиология ВП осталась не установленной [96].

Проведенный анализ работ других зарубежных авторов показывает, что *Streptococcus pneumoniae* являлся причиной заболевания всего лишь в четверти случаев, *Haemophilus influenzae* – в 12% наблюдений, вирусы (прежде всего гриппа) – в 15%, внутриклеточные возбудители: легионелла, микоплазма и хламидия – в 11%, золотистый стафилококк и грамотрицательные палочки – в 0,5%. Причем внеклеточные возбудители (пневмококк, гемофильная палочка, золотистый стафилококк и грамотрицательные палочки) вызывают 2/3 общего количества внебольничных пневмоний, в то время как на долю внутриклеточных агентов приходится лишь один случай из десяти [97, 98, 99]. В исследовании Bates и соавт. выявлено, что у 49% пациентов с пневмонией не удалось выявить ни одного микроорганизма, у 45% - моноинфекцию и у 6% - микробные ассоциации. В последнем случае наиболее часто сочетались вне- и внутриклеточные возбудители [100].

А.Ю. Миронов с соавторами при исследовании обсеменности нижних дыхательных путей из мокроты больных пневмониями выделили условно-патогенные микроорганизмы, относящиеся к 27 родам и 63 видам. Среди них наиболее часто встречались следующие виды стрептококков: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, а уже затем *Streptococcus pneumoniae* [101].

Отмечается рост удельного веса менингитов и пневмоний, вызванных НФГОБ. Частота их выделения из клинического материала достигает 15% от всех аэробных и факультативно-анаэробных грамотрицательных бактерий, из них около 70% приходится на долю *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* [102]. Этиологическая роль неферментирующих глюкозу грамотрицательных бактерий в развитии воспалительных заболеваний респираторного тракта, как заметил А.Ю. Миронов с соавт., увеличивается по мере продвижения от ВДП к НДП, составляя 1,3% при ГВЗ носа, 1,6-3,3% - при ГВЗ зева, 2,7–3,3% - при ГВЗ легких [101].

За последние десятилетия отмечается увеличение атипичных форм течения пневмоний, значительно возросла частота тяжелых и затяжных форм, что влияет на прогноз и исходы заболеваний [93, 94, 95] и создает потенциальную возможность хронизации процесса [103, 104, 105, 106].

Эпидемиологическая ситуация последних лет свидетельствует об увеличении этиологической значимости возбудителей «атипичных пневмоний»

- *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* [107, 108, 109, 110, 111, 112].

Несмотря на то, что возбудители «атипичной» пневмонии представляют весьма многочисленную группу – помимо *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* к ним относятся хантавирусы, вирус Эпштейна-Барра, возбудитель Ку-лихорадки и др., в настоящее время «атипичными» называют пневмонии, вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* [29, 34, 110, 113, 114, 115, 116]. Данные возбудители являются внутриклеточными агентами, не выявляются при микроскопии мазка мокроты, окрашенного по Граму. Общим для «атипичных» возбудителей является ведущая роль иммунологических методов в лабораторной диагностике, а также неэффективность β-лактамов и аминогликозидов в лечении вызываемых ими инфекций [42, 43, 110, 111].

Распространенность микоплазменных пневмоний в центральных районах СССР в 1978 году составляла 10-15%, в Алма-Ате – 25-40% [108]. В Москве микоплазменная легочная инфекция встречалась в 8-30% случаев в зависимости от эпидемической ситуации в различные годы, особенно среди лиц, не старше 25 лет [114]. В закрытых и полуизолированных коллективах (школьники, студенты, солдатские коллективы) частота микоплазменных пневмоний может достигать до 50% [17, 31, 114, 115]. В мультицентровом исследовании, проведенном Н.М. Фоу (1999), *Mycoplasma pneumoniae* являлась самым важным этиологическим агентом при атипичных пневмониях и составляла 15-20 % [116]. И.А. Гучев отмечает, что после *Streptococcus pneumoniae*, наиболее актуальным возбудителем внебольничных пневмоний у взрослых и детей старшего возраста является *Mycoplasma pneumoniae* [117].

Течение смешанной инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* и бактериями, изучалось в экспериментах *in vitro* в органной культуре легких белых мышей и *in vivo* в эксперименте на мышах [32]. Авторы полагают, что снижение естественной резистентности организма под действием одного возбудителя приводит к активной репродукции и длительной персистенции другого, что является причиной тяжелого течения инфекционного процесса.

Патогенные свойства указанных выше возбудителей, кроме микоплазм, во многом связаны с эндотоксином, который входит в состав их клеточной мембраны и высвобождается при размножении бактерий и при их гибели, в частности, при использовании антибиотиков в лечебных целях [118, 119]. Эндотоксин входит в состав клеточной мембраны большинства грамотрицательных микроорганизмов [120]. По химическому составу он относится к липополисахаридам, структура которого включает липид А, центральный полисахарид и гидрофильную область, состоящую из повторяющихся О-специфических антигенных единиц [121].

Не менее важным этапом в инфекционном процессе является бактериальная адгезия. Последующая колонизация позволяет клетке не только увеличить свою популяцию, но и противостоять воздействию неблагоприятных факторов внешней среды, проявлять антагонизм по отношению к другим бактериям, а

также в полной мере проявлять свои вирулентные факторы патогенности в непосредственной близости от клеточной мембраны. Проведенные исследования И.С. Азизова [53] по изучению адгезивной активности, показали высокую активность всех выделенных штаммов. Наиболее высокими адгезивными свойствами обладали энтеробактерии и НФГ ОБ. Наличие общей высокой адгезивности у всех выделенных штаммов на фоне их высокой антибиотикорезистентности, по мнению автора, может быть обусловлено плазмидным фактором детерминирования адгезивных свойств у выделенных штаммов и этот вопрос требует дополнительного изучения [53].

Таким образом, анализ многочисленных зарубежных исследований свидетельствует о широкой полиэтиологичности внебольничных пневмоний, тогда как в Казахстане такие исследования единичные, а следовательно, возникает необходимость контроля за микрофлорой мокроты больных пневмониями в нашей стране и продолжения дальнейших исследований в этом направлении.

1.2 Антибиотикочувствительность и резистентность возбудителей внебольничных пневмоний

Наибольшее внимание при профилактике и лечении воспалительных процессов в современных условиях уделяется борьбе с инфекцией дыхательных путей. Применяемые для этой цели лекарственные препараты, к сожалению, не всегда дают необходимый фармакологический эффект, что ведет к более тяжелому течению воспалительного процесса.

Современная тенденция к изменению этиологии ВП, определяющая необходимость пересмотра подходов к терапии этого заболевания, заключается в расширении спектра потенциальных возбудителей инфекции. Так, если в 70-е годы схемы эмпирической антибактериальной терапии ВП были направлены против трех ключевых возбудителей: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (и анаэробов при аспирационной пневмонии), то в настоящее время следует учитывать возможную роль *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, хламидий, легионелл, грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов в этиологии ВП у взрослых пациентов [122, 123].

Ведущая роль при лечении инфекций дыхательных путей отводится антибиотикам. При выборе антибиотиков обычно учитывается нозологическая форма заболевания и видовая устойчивость возбудителя к противомикробным средствам. Многолетние исследования С.Н. Навашина, А.Г. Чучалина (1998), показали, что в последние годы значительно возросла устойчивость микроорганизмов, вызывающих инфекцию дыхательной системы, к различным антимикробным препаратам [124]. Так, по данным В.П. Сильвестрова, 75,4% всех выделенных штаммов устойчивы к 3 и более антибиотикам. К пенициллину были устойчивы 92,3% микроорганизмов, более 70% культур резистентны к ампицилину, метициллину, оксациллину, стрептомицину и тетрациклину [123].

Одной из самых популярных тем для исследователей в современной клинической микробиологии является резистентность пневмококка к АМП, учитывая высокую значимость его в развитии ВП, а также тяжесть течения пневмококковых пневмоний [12, 18, 125, 126]. В нашей стране этой проблеме уделяется мало внимания, что связано с низкой частотой выделения пневмококка вследствие плохой оснащенности микробиологических лабораторий и недостаточностью методов определения чувствительности. Поэтому понятно желание врачей ориентироваться на зарубежные данные по антибиотикорезистентности пневмококка. Резистентность пневмококка не носит глобальный характер. Имеются страны с высоким (США, Испания, Франция, Япония) и низким уровнем резистентности (Германия, Финляндия). В России большинство штаммов *Str. pneumoniae* чувствительны к пенициллину, что позволяет использовать при лечении ВП амоксициллин и цефалоспорины [127]. По данным многоцентрового исследования ПеГаС-1, 1999-2000 гг., в России, 0% резистентности пневмококка было отмечено к цефуроксиму, цефтриаксону, левофлоксацину, ванкомицину. Частота резистентности данного микроорганизма к эритромицину составила 3,6% и отмечена высокая резистентность – 34% и 38%, соответственно к тетрациклину и ко-тримоксазолу [128].

А.Л. Комиссаров отмечает, что пневмококки сохраняют чувствительность к ампициллину (3,6% резистентных штаммов), однако у них отмечается развитие устойчивости к тетрациклину, ко-тримоксазолу и эритромицину (28,6%, 10,7% и 7,1% устойчивых штаммов соответственно) [89]. Необходимо отметить, что данный микроорганизм сохранял чувствительность к пенициллину, несмотря на четыре десятилетия широкого клинического применения антибиотика. Однако в 80-х годах появляются сообщения о выделении первых штаммов пенициллин-резистентных пневмококков, и со временем эта проблема приобрела глобальный характер с весьма серьезными потенциальными последствиями. Так, в 80-х годах, в рамках проведения программы SENTRY, было выявлено, что частота выделения пенициллинрезистентных изолятов пневмококка (МПК>0,1 мг/мл) составляла 3,8%; в 1994-1995 годах -24%, а в 1997 году – уже 43,8%, к цефаклору было выявлено 38,3% резистентных штаммов, к цефуроксиму - 19,5%, к макролидам – 11,7%, тетрациклину – 10,2% [128].

Е.Н. Бачинская и соавт. приводят следующие данные о чувствительности *S. pneumoniae*, которые сохраняют чувствительность к защищенным пенициллинам, цефалоспорином III поколения, карбапенемам, бензилпенициллину, левомецитину (хлорамфеникол). Менее 30% штаммов пневмококка были чувствительны к оксациллину, фторхинолонам (ципрофлоксацину), ко-тримоксазолу. При этом, аминопенициллины, макролиды (преимущественно эритромицин), тетрациклины и линкозамиды в половине случаев оказались неактивны [87].

Практически все микроорганизмы, встречающиеся в виде монокультуры, оказались высоко чувствительны к синтетическим и полусинтетическим препаратам пенициллинового ряда и левофлоксацину. В

тоже время микроорганизмы, выделяемые в ассоциациях, проявили полирезистентность к большинству традиционных антибиотиков. Вероятно, этим можно объяснить неэффективность проводимой в ранние сроки без учета чувствительности антибактериальной терапией [128, 129, 130, 131, 132].

Из 12 антибиотиков, активность которых изучалась в отношении золотистого стафилококка (С.В. Яковлев, 2002), наибольшей активностью обладали фторхинолоны (73% чувствительных штаммов) [133]. В.Е. Ноников считает, что очень важное значение имеет определение устойчивости стафилококков к метициллину, так как этот показатель отражает отношение данного штамма и к другим антибиотикам. Так, например, метициллинрезистентный золотистый стафилококк был чувствителен к ванкомицину в 100% случаев, римфампицину - в 60,5%, а к амикацину в 39,5 - 47%. Чувствительность к другим антибиотикам была совсем низкой. Метициллинчувствительные стафилококки были чувствительны к оксациллину в 100%, к цефазолину и ципрофлоксацину 90% [66].

S.A. Marshall с соавторами отмечает возрастающую частоту выявляемых штаммов стафилококка со сниженной резистентностью к оксациллину и метициллину. Среди метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка чувствительность к эритромицину была всего 6%, к клиндамицину - 23%, к ципрофлоксацину - 8%. Тогда как метициллинчувствительные штаммы *Staphylococcus aureus* по отношению к эритромицину показывали чувствительность в 86%, к клиндамицину и ципрофлоксацину - 96% [134].

По мнению А.Э. Шубитидзе, наибольшую активность в отношении золотистого стафилококка проявили цефалоспорины - цефотаксим, цефазолин, цефуроксим. К ним наблюдалась 100% чувствительность. К гентамицину, канамицину было устойчиво 3,5-2,1% изученных культур. К бензилпенициллину и ампициллину наблюдалась практически 100% устойчивость. К одному антибиотику резистентными оказались 13,7% штаммов, к двум 22,5% культур, к трем 21,7%, к четырем 18,4%, к пяти 9% выделенных штаммов [135].

А.Я. Веселов считает, что к макролидам чувствительность колебалась от 38,1 до 56,1%, а препаратом выбора для золотистого стафилококка является гентамицин, к которому чувствительно 73-88,2% штаммов, но при этом они были устойчивы к препаратам пенициллинового ряда - бензилпенициллину, ампициллину, карбенициллину, чувствительность к которым составила 5,4-13% [136], что также подтверждается данными Г.Е. Баймакановой о том, что выявлена устойчивость золотистого стафилококка и пневмококка, являющихся основными возбудителями ВП у лиц пожилого возраста Алматинской области к пенициллинам и цефалоспорином I и II поколения [52].

Как указывает А.Ю. Миронов, за последние 10 лет отмечается повышение устойчивости всех изученных микроорганизмов к большинству препаратов, широко используемых в клинической практике. Так, резистентность стафилококков к макролидам и левомицитину возросла в 1,25-1,5 раза, к

тетрациклину и пенициллинам в 1,5-2,0 раза [46]. А В.К. Тоточенко показал, что в период хронизации процесса выделяется наибольшее количество устойчивых штаммов к гентамицину - 80% [137].

Многие авторы рекомендуют при инфекциях дыхательных путей, вызванных эпидермальным стафилококком, назначать цефалоспорины 3-4-го поколения (цеферим, цефтазидим, цефтриаксон), чувствительность к которым составляет примерно 90-95% [16, 137, 138, 139]. О.П. Совещук пишет о снижении чувствительности *S. epidermidis* к гентамицину от 61,3 до 38%, что, по их мнению, связано с частым назначением данного препарата. В то же время отмечает высокую чувствительность к амикацину (91,6% культур) и цефалоспорином – цефуроксиму (100% чувствительных штаммов) и цефалотину (94,7%) [140]. Среди метициллинрезистентных штаммов эпидермального стафилококка (S.A. Marshall с соавторами, 1998), чувствительность к эритромицину была равна 12%, к клиндамицину - 38%, к ципрофлоксацину – 42%. Тогда как метициллинчувствительные штаммы *Staphylococcus epidermidis* по отношению к эритромицину показывали чувствительность в 54%, к клиндамицину и ципрофлоксацину – 86% [134].

По литературным данным, стрептококки, так же как и пневмококки, проявляют чувствительность к защищенным пенициллинам, цефалоспорином III поколения, карбапенемам. Практически неактивными против стрептококков были оксациллин, ципрофлоксацин и ко-тримоксазол. Только 52,1% штаммов стрептококков были чувствительны к бензилпенициллину. Низкая чувствительность у стрептококков была отмечена к ампициллину, макролидным антибиотикам, доксициклину (менее 60%) [87, 141].

По мере прогрессирования заболевания отмечается нарастание количества устойчивых к антибактериальным препаратам культур среди стрептококков и энтерококков [142]. Значение энтерококков в патологии человека определяется в основном их ролью в качестве этиологических агентов больничной инфекции. Наиболее важной особенностью их является чувствительность к ограниченному спектру антибактериальных препаратов.

С.В. Сидоренко считает, что наибольшей активностью в отношении энтерококков обладает ванкомицин, к аминопенициллинам сохраняют чувствительность 213 штаммов [143]. В клиниках чаще сочетанно применяют бензилпенициллин (или ампициллин) с аминогликозидами (стрептомицином или гентамицином), чувствительность к которым равна более 80%. В то же время В.П. Яковлев, сравнивая степень чувствительности к антибиотикам энтерококков, обнаружил, что даже к наиболее часто применяемым на практике препаратам гентамицину и ампициллину высокочувствительных штаммов было не более 40%, а к стрептомицину ни одного [144].

Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* проявляют наибольшую устойчивость к β -лактамам антибиотикам, стрептомицину, аминогликозидам, ристомицину, полимиксину [5, 145]. Однако данная группа бактерий отличается значительным многообразием, поэтому прогнозировать активность тех или иных антибиотиков в отношении этих бактерии сложно [5, 9].

По данным Б.А. Айнабековой, наибольшей активностью в отношении кишечной палочки характеризуются аминогликозиды (гентамицин, канамицин) [5], что подтверждается данными других авторов о том, что в отношении кишечной палочки наиболее активными антибиотиками были гентамицин (79,5-81,4% штаммов) и полимиксин (74,3-75,5%). К тетрациклину и стрептомицину было устойчиво более 80% изученных культур [146]. По данным Л.А. Вишняковой, антибиотиком выбора для *Escherichia coli* являются цефуроксим (77%) и полимиксин (72,3%), а также гентамицин (79,5%) [147]. Несколько иное мнение у А.И. Синопальникова. Согласно его данным, чувствительность *E. coli* к аминогликозидам колеблется от 10 до 53,3% (к гентамицину, например, 73,3 % устойчивых штаммов, к полимиксину - 6,7% чувствительных культур) [148]. Относительно высокой активностью обладает группа цефалоспоринов, из которых наиболее активными являются представители 3-го поколения цефтриаксон и цефотаксим (87,5% чувствительных штаммов) [147, 148, 149, 150].

Из цефалоспоринов наиболее активными в отношении *Klebsiella* считают цефоперазон (71-75% чувствительных штаммов). К цефотаксиму, цефтазидиму и цефтриаксону чувствительны менее 70 % штаммов [48]. По мнению ряда авторов, для бактерий рода *Klebsiella* характерна сходная со штаммами *Escherichia coli* чувствительность к большинству применяемым антибиотикам [131, 140]. Так, антибиотиком выбора для изученных культур являлись гентамицин (70-90,4%), амикацин (40,2-96,7%), цефтазидим (100%), левомицетин (71%), офлоксацин (88%). К остальным антибиотикам чувствительность была очень низкой [147, 148].

При лечении инфекций дыхательных путей, вызванных представителями рода *Proteus*, возникают большие трудности, так как к большинству изученных препаратов данные микроорганизмы нечувствительны до 75,9 % изученных штаммов [9, 150, 151]. Например, Е.Н. Бачинская считает, что для протей характерна резистентность к гентамицину и карбенициллину. Уровень активности более 80 % проявили только ампициллин/сульбактам, цефазолин [87]. И.А. Верещагин указывает, что в 100% случаев протей был устойчив к эритромицину, в 99,5% - к оксациллину, в 94,3% - к полимиксину, в 79% - к ампициллину. Из цефалоспоринов предпочтение отдается препаратам 3-го и 4-го поколения (80,6-98% чувствительных штаммов) [151].

По данным Е.Н. Бачинской, Л.С. Страчунского, чувствительность *Neisseria meningitidis* сохраняется на высоком уровне к пенициллинам, цефтриаксону, карбапенемам, фторхинолонам. Цефотаксим, азитромицин и гентамицин незначительно уступают по активности этим препаратам. К эритромицину чувствительность лишь 17,7% выделенных штаммов *Neisseria meningitidis* spp. Отмечалась низкая чувствительность к тетрациклину и хлорамфениколу. При этом интересно отметить, что чувствительность к цефалоспорином в течение 10 лет возросла ($p < 0,05$) [87, 130]. А.Л. Комиссаров пишет о том, что гемофильная палочка в 42,9% случаев устойчива к ампициллину, эритромицину, ее резистентность к тетрациклину и спирамицину отмечена у 21,4%, а к бисептолу у 28,6% штаммов [89].

По данным М.Н. Зубкова, штаммы *Moraxella catarrhalis* были резистентны к пенициллинам, ванкомицину, клиндамицину, триметоприму, метронидазолу, и в подавляющем большинстве случаев чувствительны к цефалоспорином, азтреонаму, карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам, макролидам и тетрациклинам [95].

Из 19 представителей НФГОБ 13 штаммов были полирезистентными, причем в 9 случаях сразу к 4-м и более классам антибиотиков [6].

Одним из важных признаков бактерий рода *Acinetobacter* является высокая устойчивость к антимикробным препаратам. Подавляющее большинство штаммов клинического происхождения устойчиво к бензилпенициллину, эритромицину, линкомицину, стрептомицину, тетрациклину, оксациллину, ристомицину и др. Наилучший эффект в отношении этих бактерий дали те из аминогликозидов, которые реже применялись в практике – амикацин (94%) и тобрамицин (90%) [152, 153]. А.И. Синопальников отмечает, что штаммы *Acinetobacter* spp. в 84% случаев резистентны к 10-15 антибиотикам из 21 изученных [148, 149]. Наибольшую активность, по мнению автора, проявляют полимиксин (86%), офлоксацин (82,3%), ципрофлоксацин (77%), левофлоксацин (75%) [148]. Результаты исследований Х.И.Искаковой по изучению *Acinetobacter* spp. показали их низкую чувствительность к канамицину и все большее распространение штаммов, резистентных к карбенициллину (32,6%) и гентамицину (22,6%). Чувствительность к полимиксину составила 86,0% [154].

Одним из важнейших признаков вида *Pseudomonas aeruginosa* является высокая устойчивость к АМП. В этом, несомненно, синегнойная палочка занимает лидирующее положение. По данным ряда авторов [145, 154], все изученные штаммы *P. aeruginosa* были резистентны к эритромицину, ристомицину, тетрациклину, стрептомицину, линкомицину и аминогликозидам первого поколения – неомицину, канамицину и мономицину. К карбенициллину были чувствительны 52,5% штаммов, к полимиксину – 54,2%. Наибольшую активность проявил цефотаксим (72,9%). К тобрамицину было устойчиво 41% изолированных культур, к гентамицину – 66,2% штаммов.

По собственным исследованиям Н.В. Белобородовой и соавт., штаммы *P. aeruginosa*, демонстрировали минимальную чувствительность – 13,3% к цефоперазону и 33,4% к меропенему. Как основные претенденты для выбора в качестве базовых антибиотиков, авторы предлагают цефтазидим и цефепим (73,3% и 80% чувствительности соответственно) [155].

Flavimonas oryzihabitans, способный вызывать послеоперационный сепсис у детей, постневрологический сепсис, диализный перитонит, практически не изучен в плане чувствительности к антибиотикам [101].

При лечении пневмоний, вызванных *Mycoplasma pneumoniae*, должны быть определены требования к антибактериальному препарату - это высокая липофильность с легким проникновением через стенку клетки, с образованием высокой внутриклеточной концентрации, необходимой для подавления атипичных возбудителей. В этом плане эффективными являются препараты

группы макролидов, тетрациклины и новые фторхинолоны [156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163]. В работе Т.Д. Константиновой [164] изучалась эффективность йозамицина, диритромицина, спирамицина, рокситромицина, азитромицина в лечении пневмонии и хронического бронхита. Макролиды были эффективны у 93,4% больных внебольничной пневмонией и обострением хронического бронхита, в том числе и вызванных атипичными возбудителями (в работе проводилось серотипирование к *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*) [164]. В многоцентровом исследовании 2556-ти больных с заболеваниями респираторного тракта, в том числе 104 больных атипичной пневмонией, принимавших клацид в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 6-10 дней, терапевтический эффект препарата составил 96,8% [165]. Макролиды, кроме того, оказывают постантибиотическое действие в отношении стрептококков, стафилококков, гемофильной палочки [166, 167].

В исследовании, проведенном в России (в медицинских центрах 11 городов), были включены 165 больных с бактериальными инфекциями дыхательных путей: 77 больных с обострением хронического бронхита и 88 больных внебольничной пневмонией (исследуемые принимали макропен в течение 8,8 дней в дозе 400 мг 3 раза в сутки). Макропен был эффективен у 98,9% пациентов внебольничной пневмонией и у 97,5% больных хроническим бронхитом [167].

Фторхинолоны весьма активны в отношении большинства микроорганизмов, особенно против грамотрицательных аэробных бактерий: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Shigella*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также в отношении, так называемых возбудителей «атипичных» пневмоний: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* [149, 163, 168, 169].

Тетрациклины активны при инфекциях, вызванных грамотрицательными и грамположительными бактериями, кишечной палочкой, клебсиеллой, энтеробактером, за исключением большинства штаммов протей и синегнойной палочки. Активны они и в отношении внутриклеточно расположенных возбудителей, поэтому могут применяться при лечении атипичных пневмоний [170, 171].

Таким образом, выделяемая микрофлора при инфекциях дыхательных путей устойчива к подавляющему большинству традиционно используемых в подобных клинических ситуациях антибактериальным препаратам. Среди широко применяемых препаратов высокую антибактериальную активность сохраняют современные отечественные и зарубежные препараты, относящиеся к группам фторхинолонов, новых макролидов, цефалоспоринов III и IV поколений.

1.3 Методы лечения внебольничных пневмоний на современном этапе

Учитывая высокую заболеваемость пневмонией, терапия ВП является не только медицинской, но и социальной проблемой. Для решения вопроса о

необходимости госпитализации или лечения в амбулаторных условиях необходимо учитывать степень тяжести пневмонии.

Критерии для госпитализации:

- пневмонии средней и тяжелой степени тяжести;
- наличие инфекционно-токсического шока, дыхательная недостаточность;
- сопутствующие хронические заболевания органов дыхания;
- наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, пороки сердца);
- иммунодефициты;
- алкоголизм и токсикомания;
- патология эндокринной системы, печени и почек [172].

Основным методом лечения пневмонии является антибактериальная терапия, которая назначается до получения результатов бактериологического исследования. Терапия внебольничной пневмонии, как и любой другой инфекции, может быть этиотропной или эмпирической. Общеизвестно, что наиболее рациональной является терапия в отношении конкретного этиологического агента, так как это уменьшает число применяемых антибиотиков вообще и вероятность нежелательных лекарственных реакций, связанных с антибактериальной терапией, а также риск селекции резистентных штаммов. Антибактериальная терапия госпитализированных пациентов должна быть начата как можно быстрее после подтверждения диагноза. По последним рекомендациям АБТ должна быть начата не позже чем через 4 часа после установления диагноза [172, 173].

При неэффективности лечения показано микробиологическое исследование мокроты или любого другого материала из дыхательных путей [173]. Вполне вероятно, результаты микробиологического исследования могут ввести врача в заблуждение, поскольку после АБТ в отношении «микробов-виновников» часто получают ложноотрицательный результат, а в отношении «микробов-свидетелей» - ложноположительный. Большинство исследований свидетельствует, что после обычной АБТ в 25-50% случаев из дыхательных путей высевается грамотрицательная флора или *Staphylococcus aureus* [174]. Это говорит скорее о «суперинфекции мокроты», чем об истинной суперинфекции у больного.

На выбор антибиотиков для лечения внебольничной пневмонии оказывают влияние три основных фактора: наиболее вероятные возбудители заболевания, резистентность наиболее вероятных возбудителей к антибиотикам и, наконец, спектр антибиотиков наиболее доступных для пациента [16].

Для лечения среднетяжелой внебольничной пневмонии ЛС выбора являются природные и полусинтетические пенициллины [11, 27, 31], макролиды [54, 55, 56, 57, 58, 59] или цефалоспорины II-III поколения [67, 68, 69, 70]. Альтернативными лекарственными средствами антибиотикотерапии ВП могут быть респираторные фторхинолоны [61, 61, 62, 63, 65, 66]. Через 3-4 дня лечения при достижении клинического эффекта: нормализации температуры тела, уменьшении выраженности интоксикации, возможен переход с парентерального на пероральный способ применения антибиотика до

завершения полного курса АБТ (ступенчатая терапия). Общая длительность лечения составляет обычно 7-10 дней. Для лечения тяжелой ВП препаратами выбора являются макролиды + амоксиклав или макролиды + цефтриаксон. Альтернативными лекарственными средствами могут быть респираторные фторхинолоны или цефалоспорины III поколения. Длительность лечения в данном случае определяется индивидуально [11, 68, 70].

Говоря о возбудителях ВП, следует, прежде всего, выделить *S. pneumoniae* – наиболее часто выделяемый микроорганизм практически всех крупных эпидемиологических исследований. Согласно мнению большинства экспертов, включая и рекомендации Американского общества инфекционных заболеваний, бета-лактамы рассматриваются как антибиотики выбора в лечении пневмококковой пневмонии при условии сохранения чувствительности возбудителя к пенициллину (МПК < 2 мкг/мл) [175]. При недоступности микробиологического исследования назначение бета-лактамов можно рассматривать как приемлемое направление эмпирической антибактериальной терапии [176]. Предпочтительными для лечения ВП являются следующие бета-лактамы:

- вводимые парентерально: бензилпенициллин, цефтриаксон, цефуроксим;
- вводимые перорально: амоксициллин, цефуроксим аксетил [176, 177].

А.Г.Чучалин с соавторами рекомендует и у больных с нетяжелой ВП и у пациентов с тяжелой ВП применять парентеральные цефалоспорины II-III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) [178]. Он отмечает следующие важные преимущества цефтриаксона перед другими цефалоспоринами:

- высокую активность против пневмококка, причем в России не выделено резистентных штаммов.

- длительный период полувыведения, благодаря чему цефтриаксон можно вводить 1 раз в сутки [16], что очень удобно для лечения ВП в амбулаторных условиях, тогда как цефалоспорины I и II поколения, пенициллины требуют многократного введения в течение суток.

С.В. Яковлев отмечает, что современные цефалоспорины третьего поколения остаются основными, базовыми средствами для первичного лечения пневмоний в условиях стационара, и к ним за все годы применения не возросла резистентность [171].

Г.Г. Мусалимова с соавторами рекомендует в ситуациях, когда у больного диагностируется внебольничная пневмония тяжелого течения и ее возбудитель не уточнен, целесообразно назначение цефтриаксона внутривенно или внутримышечно каждые 24 часа в сочетании с макролидом [28].

Цефалоспорины, подобно пенициллинам, относятся к бета-лактамным антибиотикам, но в основе их химического строения лежит 7-аминоцефалоспориновая кислота, а в основе пенициллинов-6-аминопенициллиновая кислота.

Основными особенностями цефалоспоринов по сравнению с пенициллинами является их большая резистентность по отношению к бета-лактамазам, ферментам (пеницилиназам), вырабатываемым микроорганизмами и относительно быстро разрушающим бензилпенициллины. Цефалоспорины

обладают также более широким спектром действия, включая влияние на грамотрицательные микроорганизмы [175, 179].

С учетом особенностей структуры и действия цефалоспорины делятся на 4 группы:

1) цефалоспорины первого поколения (цефазолин, цефалотин, цефалексин и др.);

2) цефалоспорины второго поколения (цефуроксим, цефотиам, цефаклор и др.);

3) цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефаперазон и др.);

4) цефалоспорины четвертого поколения (цефметазол, цефпирон и др.).

Все цефалоспорины обладают высокой химиотерапевтической активностью, среди которых цефалоспорины третьего поколения обладают более широким спектром действия и большей активностью в отношении грамотрицательных бактерий, к которым относятся хламидии, микоплазмы – одни из самых актуальных возбудителей ВП. Одним из таких препаратов является цефтриаксон [179, 180].

Цефтриаксон является цефалоспориновым антибиотиком третьего поколения. Это антибиотик широкого спектра действия, влияющий бактерицидно на грамположительные и грамотрицательные бактерии, в том числе на стафилококки, образующие и не образующие пенициллиназу, на гемолитические стрептококки, пневмококки, сальмонеллы, шигеллы, некоторые виды протей, микробы группы *Klebsiella*, палочку дифтерии, гонококки и другие микроорганизмы. Не действует на риккетсии, вирусы, грибы и простейшие. Выпускается в виде натриевой соли [181].

Таким образом, для лечения внебольничной пневмонии, как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара, препаратом выбора является цефтриаксон, соответствующий всем требованиям, предъявляемым для антибактериальных препаратов: во-первых, это антибиотик широкого спектра действия; во-вторых, к нему очень высока чувствительность всех основных возбудителей внебольничных пневмоний; и, в-третьих, возможность введения данного препарата 1-2 раза в сутки позволяет существенно снизить риск развития постинъекционных осложнений.

1.3.1 Ингаляционное введение антибактериальных препаратов

Несмотря на все успехи антибактериальной терапии в лечении пневмоний, возникают такие нежелательные явления, как образование антибиотикорезистентных штаммов патогенных микроорганизмов, депрессия иммунитета, дисбактериоз, аллергизация пациентов, а также невозможность создания высоких терапевтических концентраций препарата избирательно в очаге воспаления при традиционных путях введения лекарственных веществ в организм.

При внутримышечном, внутриартериальном и внутривенном введении антибиотики в большинстве своем, поступают в кровеносное русло, часть их связывается с форменными элементами и белками крови, в результате чего они переходят в неактивное состояние. Это вынуждает нас для достижения эффективной концентрации увеличивать частоту и дозировку вводимых антибиотиков до критического уровня, тем самым одновременно повышая риск возникновения нежелательных побочных явлений. Кроме того, возрастает вероятность образования абсцессов, тромбофлебитов и других осложнений при данных методах введения [127].

В связи с этим появилась необходимость поиска новых путей введения антибактериальных препаратов, которые позволили бы без повышения дозы, создавать длительно удерживающиеся лечебные концентрации препаратов в организме. Одним из таких путей введения является ингаляционное введение [16, 72, 181, 182, 183, 184].

В комплексной терапии больных пневмонией важное место занимают различные методы санации бронхиального дерева. Обоснованием для ее применения служит современная концепция о ведущей роли нарушения дренажной функции бронхов в патогенезе заболевания. Так как у большинства поступающих на лечение в стационар больных имеется изменение дыхательной функции, наличие активного процесса в легких, то использование тех или иных методов санации бронхов является необходимым.

Бронхологическая санация включает: ингаляцию аэрозолей лекарственных веществ, эндотрахеальные вливания, катетеризацию бронхов и бронхоскопию [72]. Н.С. Пилипчук, Р.Г. Процюк [72], Л.М. Клячкин [184] рекомендуют при пневмониях ингаляции аэрозолей антибиотиков с их подбором в соответствии с этиологической идентификацией.

Метод ингаляции антибактериальных препаратов в виде аэрозольтерапии используется с целью воздействия на возбудителя болезни. Одно из основных свойств аэрозолей – резкое увеличение активной поверхности лекарственного вещества в результате дробления его на мельчайшие частицы и действия на всю поверхность дыхательных путей, а слизистая дыхательных путей обладает хорошей всасывающей способностью. Ингаляции антибиотиков показаны при пневмониях и других воспалительных заболеваниях дыхательных путей [72]. Необходимо при выборе антибиотика учитывать чувствительность к нему микрофлоры содержимого бронхов. Антибиотики необходимо применять в достаточной терапевтической дозе; целесообразно сочетание различных методов введения (например, ингаляция антибиотика дополняется до суточной дозы внутримышечным его введением). Раствор для ингаляции готовят на дистиллированной воде, 0,85%-ном растворе натрия хлорида или 0,5%-ном растворе новокаина. Для ингаляции антибиотиков используют половину суточной дозы (вторая ее половина вводится парентерально) в 5-10 мл раствора на одну ингаляцию [16].

Однако следует учитывать то, что аэрозольтерапия рассчитана на активную аспирацию больным аэрозолей антибиотиков. Перед назначением этого вида лечения необходимо исключить нарушения вентиляционной функции бронхов