

Внебольничная пневмония у взрослых и детей: в фокусе атипичные возбудители, акцент на макролиды

Тема адекватной терапии внебольничных пневмоний (ВП), очень часто встречающихся в практике терапевтов и педиатров, не теряет актуальности. Сегодня об основных причинах развития этого заболевания, о роли атипичной микрофлоры в его этиологической структуре, а также об основных принципах антибактериальной терапии мы беседуем с заведующим кафедрой педиатрии № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктором медицинских наук, профессором Юрием Владимировичем Марушко.



Ю.В. Марушко

— Какие микроорганизмы наиболее часто вызывают ВП у детей и взрослых?

— Этиологическими факторами ВП могут быть вирусы, типичная бактериальная микрофлора и внутриклеточные (атипичные) микроорганизмы. Что касается вирусов, то случаи «чистой» вирусной пневмонии как у детей, так и взрослых встречаются достаточно редко и вызваны, как правило, вирусами гриппа, которые характеризуются высочайшей вирулентностью. В большинстве же случаев ВП вирус гриппа, парагриппа, риносинцитиальный вирус, аденовирус и некоторые другие вирусы являются лишь одним из компонентов вирусно-бактериальной ассоциации и играют роль фактора, облегчающего развитие бактериальной инфекции в легких.

Наиболее частыми типичными бактериальными возбудителями ВП у взрослых являются:

Streptococcus pneumoniae — до 30% случаев,

Haemophilus influenzae — 10-20% случаев, чаще у курильщиков и пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ),

Moraxella catarrhalis — 1-5%, в основном у больных ХОЗЛ.

Все более значительную роль в этиологии ВП играют внутриклеточные микроорганизмы, прежде всего *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Согласно данным российских авторов (А.И. Синопальников, И.А. Гучев, 2003), при ВП у лиц молодого возраста в 27% случаев возбудителем является *S. pneumoniae*, в 9% — *M. pneumoniae*, в 11% — микстинфекция *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. По данным отечественных ученых (Т.А. Перцева и др.), показатели распространенности атипичных микроорганизмов при ВП составляют: *S. pneumoniae* — 10%, *Mycoplasma spp.* — 10%.

Педиатры и семейные врачи должны помнить, что этиологическая структура ВП у детей зависит от возраста. Так, в возрасте 1-6 мес пневмония чаще вызвана кишечной палочкой, другими энтеробактериями, стафилококком, *S. tracheomatis*, реже — гемофильной палочкой. В структуре ВП у детей в возрасте от 6 мес до 6 лет лидируют пневмококк и гемофильная палочка, 6-15 лет — пневмококк, *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, гемофильная палочка и др.

По данным литературы, *S. pneumoniae* является возбудителем в 20-25% случаев ВП и бронхитов у детей. Первое инфицирование *S. pneumoniae* чаще происходит в возрасте 4-6 лет, в то время как наибольшая распространенность острой хламидофильной инфекции отмечается среди подростков и лиц старше 60 лет. Путь передачи — воздушно-капельный. Установлена роль *S. pneumoniae* в поддержании воспалительного процесса в бронхах при бронхиальной астме, триггерная роль в развитии астматического приступа.

— По каким признакам можно отличить ВП, вызванную атипичными микроорганизмами, от типичной пневмонии?

— Некоторые авторы отмечают, что ВП, вызванную атипичными возбудителями, можно заподозрить при:

- соответствующей эпидемиологической ситуации;

- дебюте заболевания с симптомов ОРВИ (сухой кашель, головная боль, миалгия, ринит, субфебрильная температура);

- наличии внелегочной симптоматики;

- менее демонстративной аускультативной картине, ее несоответствии результатам рентгенологического исследования;

- нормальном уровне лейкоцитов в крови;

- неинформативном бактериологическом анализе мокроты;

- неэффективности терапии β-лактамами.

Считается, что ВП, вызванная атипичными возбудителями, возникает в детском и юношеском возрасте, преимущественно в организованных коллективах (школьники, военнослужащие).

В настоящее время клиническая картина респираторной хламидофильной инфекции изучена недостаточно. В исследовании, проведенном на базе ДКБ № 5 г. Киева, у 20% больных, госпитализированных по поводу ВП (дети 6-15 лет), мы обнаруживали *S. pneumoniae*. Для этих пациентов характерны:

- длительный (свыше 2 недель) непродуктивный кашель;

- незначительный подъем температуры;

- локальное устойчивое в динамике укорочение перкуторного тона;

- аускультативная картина: длительное наличие преимущественно сухих и влажных мелкопузырчатых хрипов на фоне локально ослабленного дыхания;

- данные рентгенографии: преобладали случаи очагового поражения в проекции нескольких сегментов легких, локальное снижение пневматизации.

Диагностика хламидиозов у детей базируется на комплексе анамнестических, клинико-лабораторных и параклинических данных, результатах микробиологического обследования. Однако особенности патогенеза, сложный жизненный цикл хламидий, их внутриклеточная локализация приводят к некоторым сложностям в диагностике.

Микробиологическим стандартом является культуральное исследование. Метод является высоко достоверным, однако сложен для практического выполнения, так как чувствителен к условиям доставки инфицированного материала. Для его проведения необходимо соответствующее оснащение лаборатории, он требует много времени и серьезных материальных затрат. Цитоморфологические методы носят скрининговый характер и требуют дальнейшего изучения их диагностической ценности.

Определение антител (серологическая диагностика) должна проводиться минимум двукратно в динамике заболевания. Для определения антител разных классов применяются иммуноферментный анализ (ELISA) и реакция микроиммунофлюоресценции (МИФ). Однако при использовании иммунологических методов необходимо учитывать высокий уровень антител к *S. pneumoniae* в популяции. Так, в некоторых регионах больше половины взрослого населения имеет достаточно высокий уровень титров IgG, и треть — IgA к этому микроорганизму.

В большинстве случаев серологическая диагностика является ретроспективной (эпидемиологический мониторинг), и ее результаты не оказывают влияния на терапевтическую тактику. Тем не менее иногда метод парных сывороток может быть полезен и в клинической практике. Так, в зарубежной медицинской практике используют следующий алгоритм лабораторной диагностики ВП, вызванных атипичными возбудителями. При поступлении пациента в стационар следует взять образец сыворотки крови для серологического исследования и сохранять его в замороженном виде. При тяжелом течении ВП, неэффективности β-лактамов, наличии эпидемиологических факторов риска, а также в других случаях, когда необходимо установление точного этиологического диагноза, через 7-10 дней повторно берут образец сыворотки и тестируют его одновременно с первым для выявления нарастания титров антител к атипичным возбудителям.

При определении этиологии ВП также можно использовать метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), однако и он не является идеальным. К его основным недостаткам относится качественный, а не количественный характер исследования, невозможность использовать для контроля эффективности лечения (наличие ДНК возбудителя при отсутствии жизнеспособных микроорганизмов может стать причиной положительного результата).

Таким образом, диагностика хламидиозов базируется на комплексном обследовании.

— Каких принципов должен придерживаться врач при выборе антибиотика для лечения ВП? Каковы основные правила проведения антибиотикотерапии при ВП?

— Стартовая антибактериальная терапия ВП обычно проводится эмпирическим путем с помощью препаратов широкого спектра действия. Критериями выбора антибиотика являются:

- предполагаемый возбудитель/возбудители заболевания;

- спектр антибактериальной активности препарата;

- современные данные (в том числе региональные) о приобретенной резистентности потенциальных возбудителей;

- фармакокинетические характеристики препарата (способность создавать достаточную концентрацию в пораженных органах и тканях; поддерживать минимальную подавляющую концентрацию в течение необходимого времени, накапливаться внутри клетки);

- доказанная клиническая эффективность и профиль безопасности антибиотика;

- удобство его применения;

- оптимальное соотношение стоимость/эффективность.

В лечении пневмоний у детей согласно протоколу (приказ МЗ Украины №18 от 13.01.2005 г. «Об утверждении протоколов предоставления медицинской помощи детям по специальности «детская пульмонология») применяют следующие основные группы антибиотиков:

- полусинтетические пенициллины (амоксциллин, амоксициллина клавуланат);

- цефалоспорины (цефуроксима аксетил, цефтриаксон и др.);

- макролиды (спирамицин, азитромицин и др.);

- аминогликозиды II-III поколений, в отдельных случаях фторхинолоны (у детей старше 12 лет).

У взрослых пациентов препаратами первой линии являются β-лактамы и макролиды, второй — респираторные фторхинолоны.

Эффективность антибиотика следует оценивать приблизительно через 48-72 ч при неосложненной и через 36-48 ч при осложненной пневмонии после его назначения. Основными критериями эффективности считают уменьшение выраженности основных симптомов заболевания и улучшение общего состояния больного. Если антибиотик оказался малоэффективным, его следует заменить. При неэффективности стартовой терапии необходимо учитывать результаты антибиотикограммы.

Длительность антибиотикотерапии при ВП составляет в большинстве случаев 7-10 дней (в зависимости от динамики клинической картины и выбранного препарата). При ВП, вызванных атипичными возбудителями, она должна быть более длительной — не менее 10-14 дней, а в ряде случаев до 3 недель.

— Вы отметили, что приблизительно в четверти случаев ВП вызывают атипичные микроорганизмы. Должен ли врач учитывать это при выборе антибиотика для стартовой эмпирической терапии ВП, при том что определение этиологии заболевания в большинстве случаев затруднено?

— При инфекциях, вызванных атипичными микроорганизмами, эффективны три группы препаратов — тетрациклины, фторхинолоны и макролиды. При этом препаратами первого выбора являются макролиды, так как тетрациклины имеют не очень благоприятный профиль безопасности и возрастные ограничения, а фторхинолоны относят к антибиотикам резерва для лечения взрослых пациентов и практически не используют в педиатрической практике при ВП.

Именно поэтому в отечественных рекомендациях макролиды включены в перечень препаратов первого выбора (наряду с амоксициллином) для лечения ВП у взрослых пациентов I клинической группы (приказ МЗ Украины № 128 от 19.03.2007 «Об утверждении клинических протоколов предоставления медицинской помощи по специальности «пульмонология»). В связи с увеличением доли микоплазменной и хламидийной пневмонии в структуре этиологии ВП у лиц молодого возраста (I клиническая группа) использование макролидов следует считать наиболее предпочтительным у данной категории пациентов. Напомню, β-лактамы антибиотика (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины)

Продолжение на стр. 32.

Внебольничная пневмония у взрослых и детей: в фокусе атипичные возбудители, акцент на макролиды

Продолжение. Начало на стр. 31.

и аминокликозиды не активны в отношении внутриклеточных патогенов. В то же время макролиды активны не только в отношении атипичных микроорганизмов, но и других клинически значимых респираторных патогенов — *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.

В педиатрии для стартовой эмпирической терапии среднетяжелой пневмонии рекомендуют β-лактамы антибиотиков и макролиды (приказ МЗ Украины №18), учитывая возможную роль атипичных бактериальных патогенов.

Помимо этого, макролиды обладают еще целым рядом преимуществ. Им присущи:

- длительный постантибиотический эффект (продолжающаяся ингибиция жизнедеятельности микроорганизмов после кратковременного контакта с антибиотиком);
- низкая токсичность и аллергенность;
- наличие плейотропных эффектов.

— Какие препараты из группы макролидов вы рекомендуете для лечения ВП?

— Для лечения ВП рекомендуется использовать азитромицин, спирамицин, кларитромицин и др. Каждый из этих препаратов имеет как достоинства, так и недостатки.

В нашей клинике мы достаточно широко используем спирамицин (Ровамицин®) — классический представитель 16-членных макролидов. Как и другие макролиды, он обладает высокой активностью в отношении типичных и атипичных возбудителей ВП, включая штаммы пневмококка и пиогенного стрептококка, устойчивые к эритромицину и другим 14- и 15-членным макролидам (М-фенотип резистентности, связанный с активным выведением препарата из микробной клетки (эффлюксом), наблюдается только в отношении 14- и 15-членных макролидов). В отличие от многих других антибиотиков Ровамицин® до сих пор сохраняет высокую активность в отношении пневмококка — количество устойчивых к нему штаммов, по данным эпидемиологических исследований, не превышает 2-4%.

Давно известен так называемый парадокс спирамицина — эффективность этого антибиотика *in vivo* значительно превосходит его активность *in vitro*, поэтому даже в случае инфекций, вызванных умеренно чувствительными штаммами микроорганизмов, он обеспечивает высокую клиническую эффективность.

Ровамицин® создает высокие и длительно сохраняющиеся тканевые и внутриклеточные концентрации. Очень высокие концентрации спирамицина зафиксированы в миндалинах (15-49 мг/кг) и легочной ткани (до 45 мг/кг), при этом они в 10-20 раз превышают сывороточные. Препарат накапливается внутри клеток, в том числе в нейтрофилах и макрофагах, что обеспечивает прицельный транспорт антибиотика в очаг инфекции.

Спирамицин обладает длительным постантибиотическим эффектом, выраженным в большей степени, чем у 14-членных макролидов. В отличие от них спирамицин способен связываться не с одним, а сразу с тремя доменами 50S субъединицы рибосомы, что обеспечивает более устойчивую связь.

Препарату Ровамицин® присущ иммуномодулирующий эффект, который

заключается в снижении адгезивных свойств стафилококков, супрессии Т-лимфоцитарного звена иммунитета, угнетении синтеза провоспалительных медиаторов (ИЛ-2), повышении продукции противовоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-10), усилении фагоцитирующей способности макрофагов и нейтрофилов.

Клиническая эффективность препарата Ровамицин®, по данным ряда исследований, составляет 82,1-95,0%, что является очень хорошим показателем.

Необходимо отметить и высокий профиль безопасности препарата Ровамицин®. Врачам хорошо известно, что одним из основных побочных эффектов большинства антибиотиков является их способность вызывать антибиотик-ассоциированную диарею. При приеме ампициллина она возникает в 5-10% случаев, амоксициллина/клавуланата — в 10-25%. В то же время спирамицин редко вызывает желудочно-кишечные расстройства, так как в сравнении с другими макролидами не имеет выраженного сродства к рецепторам мотилина и не активен в отношении бактерий семейства Enterobacteriaceae. Таким образом, он не обладает прокинетическим действием на моторику кишечника, а нежелательные реакции со стороны ЖКТ возникают значительно реже и носят, как правило, слабо выраженный и временный характер.

Ровамицин® — один из немногих антибиотиков, который рекомендуется для применения у беременных. В европейских странах спирамицин назначают беременным уже на протяжении 40 лет, он является препаратом первого выбора для лечения токсоплазмоза. При этом не были отмечены случаи тератогенного действия или негативного влияния на течение и исход беременности (А.Е. Czeizel et al., 2000).

Спирамицин по сравнению с другими макролидами подвергается значительно меньшему метаболизму в печени и не образует гепатотоксичных метаболитов. Только 10% препарата выводится почками. Таким образом, почечная недостаточность не является противопоказанием для назначения препарата Ровамицин® и нет необходимости в коррекции дозы. Препарат практически не угнетает систему цитохрома P450, поэтому характеризуется минимальным потенциалом межлекарственного взаимодействия и не влияет на метаболизм других лекарственных средств.

Ровамицин® выпускается в следующих лекарственных формах:

- таблетки — 1,5 и 3 млн МЕ. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 6-9 млн МЕ/сут внутрь в 2-3 приема, для детей с массой тела более 20 кг — 1,5 млн МЕ/10 кг веса в сутки в 2-3 приема;
- порошок лиофилизированный для инъекций. Внутривенное назначение препарата проводят только взрослым пациентам в виде медленной внутривенной инфузии: 4,5 млн МЕ в сутки (по 1,5 млн МЕ каждые 8 часов, длительность инфузии 1 час).

Наличие таблетированной и инъекционной форм препарата позволяет применять у взрослых ступенчатую терапию — заменить назначение парентеральной формы препарата таблетированной, как только клиническое состояние пациента даст возможность это сделать, что позволяет подобрать наиболее оптимальную схему лечения.

Подготовила **Наталья Мищенко**



С.В. Зайков, д.м.н., профессор, Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова.

Латекс-индуцированная клиника, диагностика,

В зарубежной литературе последних 20 лет все чаще стали появляться сообщения о высокой распространенности латексной аллергии (ЛА), которая по темпам роста и распространенности уже приобрела характер эпидемии. ЛА — это аллергическое заболевание, развитие которого обусловлено сенсбилизацией к латексу, добываемого из молочного сока каучукового дерева (*Hevea Brasiliensis*, род *Euphorbiales*, семейство *Euphorbiaceae*) и широко применяемого в производстве резиновых изделий медицинского, бытового и технического назначения. Впервые заболевание было описано еще в 1979 г., хотя особенно остро встал вопрос о гиперчувствительности к изделиям из латекса после 1987 г., когда использование хирургических перчаток с целью предупреждения ВИЧ-инфекции и гепатита среди медицинского персонала стало обязательным. Естественно, что одной из наиболее важных причин высокой распространенности ЛА является частый контакт с изделиями из латекса на рабочем месте и в быту. Так, по данным различных авторов, в мире насчитывается более 4 тыс. медицинских изделий и более 40 тыс. наименований товаров широкого потребления, изготовленных из полимерных материалов, которые содержат латекс.

Распространенность ЛА

ЛА отмечается у 0,8-1,0% населения планеты, у 9,4-12,5% больных аллергическими заболеваниями (АЗ) и 25,0-58,9% пациентов со *Spina bifida*. Среди работников производств резиновых изделий ее частота колеблется от 9,0 до 76,5%, а у медицинских работников — 4,7-44,9%. Таким образом, наиболее часто ЛА встречается среди лиц, работающих с латексом-сырцом, сотрудников латексного производства, а также среди медицинского персонала лабораторной и патолого-анатомической службы, хирургических отделений и операционных блоков, стоматологов. Высокая частота ЛА также зарегистрирована среди медицинских сестер и врачей общей практики, особенно тех, которые работают в процедурных кабинетах, гинекологов и дерматовенерологов, регулярно пользующихся перчатками и другими материалами из латекса. Распространенность латекс-индуцированной бронхиальной астмы (ЛИБА), как клинического проявления ЛА, обычно ниже, чем распространенность ЛА вообще. Так, по данным разных авторов, среди работников резиновой промышленности распространенность ЛИБА составляет 5,7-18,1%, а среди медицинских работников — 3,3-24,6%.

Классификация ЛА

Аллергические реакции на латекс могут протекать по немедленному, замедленному или смешанному типам. В связи с этим клинические проявления ЛА могут развиваться от нескольких секунд до 24-48 часов после контакта с латексом и характеризуются разнообразными симптомами: от легких местных до фатальных анафилактических реакций. Из местных реакций чаще всего возникают локальная или генерализованная крапивница, ангионевротический отек, раздражительный дерматит, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, эритема. Системные реакции при ЛА могут протекать в виде аллергического ринита и/или конъюнктивита, бронхиальной астмы (ЛИБА), анафилактического шока (до 0,3% случаев ЛА).

Причинно-значимые аллергены при ЛА

В состав латекса входят до 250 различных высокомолекулярных белков, значительная часть которых (не менее 20) способна индуцировать IgE-зависимые реакции. Международный союз иммунологических обществ утвердил номенклатуру латексных аллергенов (ЛАГ) или гевинов от Hev b1 до Hev b13. В настоящее время уже известно 13 ЛАГ, которые имеют разные биологические функции, субклеточную локализацию и большие или меньшие аллергенные свойства. Часть из них (Hev b1, Hev b2, Hev b3, Hev b5, Hev b6.01 и Hev b6.02) относится к основным аллергенам, а другие рассматриваются как неосновные аллергены или их аллергенное значение окончательно не установлено. Главные белки являются высокоактивными аллергенами и вызывают реакции гиперчувствительности преимущественно первого IgE-зависимого типа. Кроме того, доказана их

способность индуцировать перекрестные аллергические реакции с аллергенами ряда пищевых продуктов (бананы, киви, авокадо, манго, папайя, дыня, инжир, томаты, картофель, яйца, яблоки, груши, крабы), пыльцы (например, одуванчика, фикуса Бенджамина, каштана и др.), что получило название «фруктово-латексный синдром».

Известно больше 2 тыс. видов каучуконосных деревьев и кустарников, но, несмотря на это, 99% всего латекса, используемого в производстве, относится именно к *Hevea Brasiliensis*. В процессе производства резины латекс подвергается технической обработке, а для придания резиновым изделиям необходимой прочности и эластичности к нему добавляют различные химические вещества: аммоний, антиоксиданты, оксид цинка, тиурам, каптакс, наполнители, пигменты, эмульсии, кислоты, соли металлов, серу и др. Все эти ингредиенты при попадании на кожные покровы и слизистые оболочки человека способны оказывать раздражающее, токсическое и аллергенное действие с формированием реакций гиперчувствительности III и IV типов. Готовые резиновые изделия с целью хранения их от повреждения также обрабатывают пудрой (кукурузный крахмал, тальк, нитрат кальция) или антикоагулянтами. Частицы пудры могут абсорбировать на себе ЛАГ, который при встряхивании перчаток до и после их использования приобретает свойства аэроаллергена.

Группы риска развития ЛА и ЛИБА

Установлено, что сенсбилизация к латексу возникает аэрогенным, контактным или парентеральным путями. Поэтому к группам повышенного риска развития ЛА относят прежде всего медицинский персонал больниц и поликлиник, а также лиц, контактирующих с латексным сырьем в процессе изготовления резиновых изделий. Так, в США уже в начале 90-х годов XX века было зарегистрировано более 250 тыс. медицинских работников, сенсбилизированных к латексу. Высокая распространенность ЛА выявлена и у работников производства каучуковых (резиновых) изделий. Данный контингент работающих имеет двойной контакт с ЛАГ: через кожные покровы и дыхательные пути с парами резины при ее изготовлении и с протекторной пудрой при обработке перчаток. Все эти факторы способны вызывать одновременное поражение кожи и слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, желудочно-кишечного тракта и пр. Кроме того, склонны к развитию сенсбилизации к латексу также работники пищевой промышленности, технических и лабораторных служб, служащие коммунального хозяйства, домохозяйки, мойщики посуды, горничные, садовники, поскольку все они часто пользуются резиновыми перчатками.

Риск развития ЛА связан не только с профессией. Так, к группе риска развития гиперчувствительности к ЛАГ относят младенцев, которые сосут латексные соски, детей, пользующихся игрушками из