

УДК 616.24-036.12-06:616.98

## Бактериальная инфекция у больных ХОБЛ с острой дыхательной недостаточностью

С.Н. Авдеев<sup>1</sup>, А.Г. Шанина<sup>2</sup>, А.Г. Чучалин<sup>1</sup><sup>1</sup>НИИ Пульмонологии Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 57, Москва, Россия

Изучены вероятные бактериальные причины острой дыхательной недостаточности (ОДН) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При проведении открытого проспективного исследования на базе отделений пульмонологии и интенсивной терапии у больных ХОБЛ с ОДН исследовали экспекторированную мокроту или жидкость бронхоальвеолярного лаважа. Из исследования исключались больные с пневмонией и с другими причинами ОДН, не связанными с инфекцией бронхов. Всего в исследование были включены 107 больных с ОДН, предположительно вызванной бактериальной инфекцией (92 мужчин, 15 женщин, возраст  $66 \pm 8$  лет, оценка по шкале APACHE II =  $19 \pm 6$  баллов,  $pH = 7,27 \pm 0,07$ ,  $PaCO_2 = 61 \pm 15$  мм рт.ст.,  $PaO_2 = 49 \pm 9$  мм рт.ст.); 70 больным проводилась неинвазивная вентиляция легких и 18 больным – искусственная вен-

тиляция легких. Потенциальные бактериальные возбудители обострения ХОБЛ были выделены у 73 (68%) больных. Наиболее часто встречались *Pseudomonas* spp. (29%), *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae* (20%) и *Streptococcus pneumoniae* (14%). К пенициллину были чувствительны 90% штаммов *S. pneumoniae*; штаммы *Pseudomonas* spp. были полирезистентными в 19% случаев. В мультивариантной модели логистического регрессионного анализа только число госпитализаций более 4 раз в год явилось значимым, независимым предиктором инфекции *Pseudomonas* spp. (ОШ=4,04; 95% ДИ=1,20–13,56;  $p=0,024$ ).

**Ключевые слова:** ХОБЛ, обострение, острая дыхательная недостаточность, бактериальные инфекции, возбудители, антибиотикорезистентность.

## Bacterial Infection in COPD Patients with Acute Respiratory Failure

S.N. Avdeev<sup>1</sup>, A.G. Shanina<sup>2</sup>, A.G. Chuchalin<sup>1</sup><sup>1</sup> Pulmonology Research Institute, Moscow, Russia<sup>2</sup> City hospital № 57, Moscow, Russia

To study the microbial and susceptibility patterns in COPD patients with acute respiratory failure (ARF) we performed a prospective cohort study in patients with ARF admitted to our acute care hospital. Quantitative cultures of expectorated sputum or bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were performed. Patients with pneumonia and other causes of ARF were analyzed separately

and were excluded from the study. One hundred seven COPD patients were included (92 males, age =  $66 \pm 8$  years; APACHE II score =  $19 \pm 6$ ;  $pH = 7.27 \pm 0.07$ ;  $PaCO_2 = 61 \pm 15$  mm Hg;  $PaO_2 = 49 \pm 9$  mm Hg), 70 patients received noninvasive ventilation and 18 patients – mechanical ventilation. Sputum or BALF culture diagnosed bacteria-related exacerbation in 73 (68%) of participating COPD patients. The most frequently isolated pathogens were *Pseudomonas* spp. (29%), *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus parainfluenzae* (20%), *Streptococcus pneumoniae* (14%). 90% of *S. pneumoniae* strains were sensitive to penicillin; *Pseudomonas* species revealed multiresistance in 19%.

Контактный адрес:

Сергей Николаевич Авдеев

Тел.: (095) 465 83 93

Эл. почта: serg\_avdeev@list.ru

Multivariate logistic regression analysis showed that the only factor independently associated with isolation of *Pseudomonas* spp. was the frequency of hospitalizations – more than 4 times (OR=4.04, 95% CI=1.20–13.56, p=0.024).

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и летальности в современном обществе. ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в общей популяции [1]. Основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью является развитие обострений заболевания, которые часто требуют не только назначения дополнительной терапии, но и госпитализации пациентов [2]. Развитие обострений является характерным для ХОБЛ, причем их частота прогрессивно увеличивается с нарастанием тяжести заболевания. Последствиями частых обострений у больных ХОБЛ являются снижение качества жизни [3], и, возможно, более быстрое прогрессирование самого заболевания [4]. Более того, тяжелое обострение, приводящее к *острой дыхательной недостаточности* (ОДН), является основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ [5].

Бактериальная инфекция считается ведущей причиной обострений ХОБЛ [6]. По совокупным данным многих исследований, бактериальные патогены выявляются у 50–60% больных с обострением ХОБЛ. Это чаще всего *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* [7]. Однако в большинство работ, посвященных изучению бактериальных причин обострения ХОБЛ, были включены больные с относительно легкими обострениями ХОБЛ, обычно не требующими госпитализации в стационар [8–11]. В то же время, лишь в небольшом числе исследований изучалась роль бактериальной инфекции у больных ХОБЛ с тяжелыми обострениями [12, 13]. В генезе тяжелых обострений ХОБЛ значительно возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* [12–14].

Как правило, при обострении ХОБЛ начальная антимикробная терапия назначается на эмпирической основе, так как первые результаты микробиологических исследований получают лишь через 24–48 ч от забора материала. Поэтому эмпирическая терапия обострения ХОБЛ должна быть основана на локальных эпидемиологических данных о структуре возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам. Такая информация особенно важна при ведении больных с тяжелыми

**Key words:** COPD, exacerbation, acute respiratory failure, bacterial infections, pathogens, antimicrobial resistance.

обострениями ХОБЛ, приводящими к ОДН, так как своевременная адекватная антимикробная терапия у таких пациентов позволяет улучшить прогноз [15].

Целью настоящего исследования было изучение спектра бактериальных возбудителей у больных ХОБЛ с ОДН и их чувствительности к антибиотикам.

## Материалы и методы исследования

**Пациенты.** В исследование были включены больные ХОБЛ, диагноз у которых был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, рентгенологическими и функциональными методами [1]. Все пациенты отвечали 2 и более критериям обострения ХОБЛ по N.R. Anthonisen: усиление одышки, увеличение количества мокроты, увеличение объема отделяемой гнойной мокроты [8] и соответствовали следующим критериям: возраст >45 лет; длительность курения в анамнезе >20 пачек/лет; объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) <50% от должных значений. Кроме того, все больные соответствовали критериям ОДН при наличии 3 из 5 признаков: 1) PaO<sub>2</sub> <60 мм рт.ст. (при дыхании воздухом комнаты, т.е. FiO<sub>2</sub> = 0,21); 2) pH <7,35; 3) PaCO<sub>2</sub> >45 мм рт.ст.; 4) частота дыхания в покое >25/мин; 5) признаки дисфункции дыхательной мускулатуры (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс).

Из исследования исключались больные с пневмонией, с другими причинами ОДН, не связанными с бронхиальной инфекцией (дисфункция левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА, пневмоторакс и др). Также исключались пациенты с бронхиальной астмой, диффузными бронхоэктазами, пороками развития легких, диффузными паренхиматозными заболеваниями легких, внелегочными инфекциями, злокачественными опухолями, нарушением мозгового кровообращения.

**Протокол исследования.** Исследование было открытым проспективным и выполнялось на базе отделений пульмонологии и интенсивной терапии одного из стационаров Москвы. У больных ХОБЛ, отвечавших критериям включения, в первые сутки госпитализации проводилось бактериологическое исследование бронхиального секрета. Также у всех

пациентов оценивались демографические показатели, стаж курения, *индекс массы тела* (ИМТ), симптомы и физикальные признаки, общая тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II, функция внешнего дыхания (в стабильный период ХОБЛ, до обострения по результатам документации или после обострения), данные рентгенографии грудной клетки, общего и биохимического анализа крови, сопутствующие заболевания, предшествующая терапия, проведение курсов терапии системными стероидами, число госпитализаций в течение последнего года. У ряда больных, при наличии факторов высокого риска и характерной клинической картины ТЭЛА или дисфункции левого желудочка, проводились дополнительные исследования (эхокардиография с доплеровским исследованием, перфузионная сцинтиграфия легких, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, ангиопульмонография).

**Микробиологическое исследование.** Материалом для бактериологического исследования служила спонтанно экспекторированная мокрота или *жидкость бронхоальвеолярного лаважа* (БАЛ), полученная при проведении фибробронхоскопии. Образцы собирались в стерильные чашки и направлялись в микробиологическую лабораторию в течение 1 ч после их получения. Производилась окраска мокроты по Граму, после чего под малым увеличением проводился подсчет эпителиальных клеток и лейкоцитов. Только образцы мокроты, удовлетворявшие критериям Murrey–Washington : <10 эпителиальных клеток и >25 лейкоцитов в поле зрения ( $\times 100$ ), исследовали культуральным методом [16]. Материал высевали на твердые питательные среды (кровяной агар, среда Эндо, шоколадный агар, среда Сабуро) и культивировали в течение 18–24 ч при температуре 36–37 °С. Среди выделенных микроорганизмов рассматривались только потенциальные бактериальные возбудители; к сомнительным возбудителям относили: зеленящие стрептококки, *Neisseria* spp., *Corynebacterium* spp., *Candida* spp., *Enterococcus* spp., коагулазонегативные стафилококки [17].

Диагностически значимой считали концентрацию *колониеобразующих единиц* (КОЕ)  $>10^6$ /мл для мокроты [18] и  $>10^4$ /мл – для БАЛ [17]. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли диско-диффузионным методом согласно рекомендациям NCCLS [19].

**Статистический анализ.** Все численные данные представлены как среднее  $\pm$  *стандартное отклонение* (СО). Анализ влияния различных факторов на вероятность событий проводили при помощи метода логистической регрессии: сначала

выполнялся однофакторный анализ, а затем многофакторный (в него включались только параметры с  $p < 0,05$  по данным однофакторного анализа). Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ «NCSS 2000 and PASS 2000, v. 2.0, Jerry Hintze®».

## Результаты исследования

**Характеристика больных.** За период с 2000 по 2003 гг. в исследование было включено 208 госпитализированных больных с обострением ХОБЛ, которые соответствовали критериям ОДН. Однако у значительной части больных ОДН была вызвана пневмонией – 32 (15%) больных, дисфункцией левого желудочка – 21 (10%), ТЭЛА – 15 (8%), другими причинами (пневмоторакс, прием седативных препаратов, аспирация, оперативное вмешательство) – 68 (33%) больных, в связи с чем они были исключены из дальнейшего анализа.

В группу больных ХОБЛ с ОДН, вызванной бронхиальной инфекцией, было включено 107 пациентов: 92 мужчин и 15 женщин, средний возраст составил  $66,4 \pm 8,1$  года (табл. 1). Эти пациенты, в основном, имели более низкий *индекс массы тела* (ИМТ) –  $22,7 \pm 1,8$  кг/м<sup>2</sup> и имели большое число сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, алкоголизм и др.).

Почти все обследуемые пациенты имели классические клинические признаки обострения ХОБЛ: кашель (89%), диспноэ (93%), продукция гнойной мокроты (91%). Лихорадка  $>37,5$  °С была отмечена у 55% больных, внезапное начало обострения (развитие картины обострения менее чем за 1 сутки) – у 52% больных.

О тяжести обострения ХОБЛ свидетельствовали высокий балл по шкале АРАСНЕ II (в среднем 19 баллов), выраженность тахипноэ ( $26 \pm 4$  мин<sup>-1</sup>), тахикардии ( $108 \pm 11$  мин<sup>-1</sup>), гипоксемии, гиперкапнии и респираторного ацидоза (см. табл. 1). Больные имели тяжелую стадию ХОБЛ в период стабильного течения заболевания (информация о функциональных показателях была получена у 70% пациентов).

Длительность госпитализации больных ХОБЛ с ОДН составила  $24,3 \pm 5,4$  сут. Инвазивная респираторная поддержка проводилась у 18 (17%) пациентов, неинвазивная вентиляция легких – у 70 (65%). Такие тяжелые осложнения, как септический шок, наблюдались у 7 (7%), а полиорганная недостаточность – у 9 (8%) больных. Госпитальная летальность больных ХОБЛ с ОДН составила 9% (умерли 10 пациентов).

**Спектр возбудителей.** Потенциальные бактериальные возбудители были выделены у 73 (68%)

Таблица 1. Демографические, функциональные и лабораторные показатели больных ХОБЛ с ОДН (n=107)

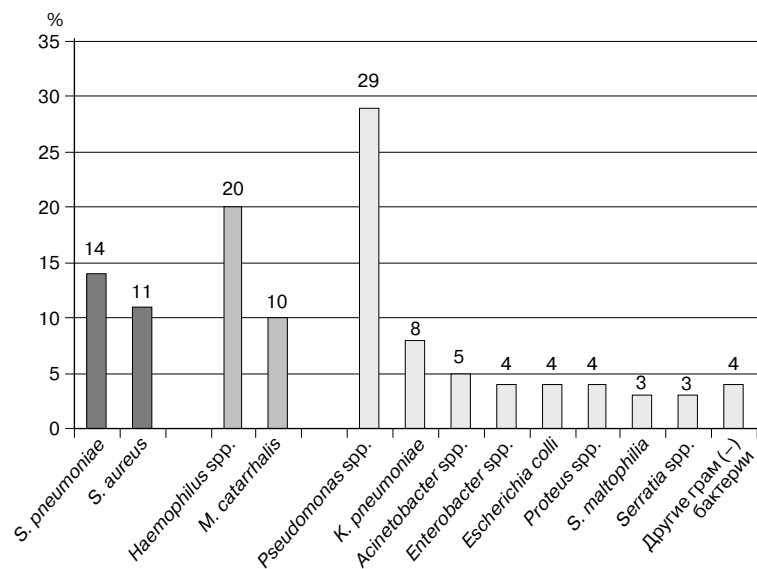
Показатель	Среднее ± СО
Возраст, лет	66,4±8,1
Пол: м/ж	92/15
Стаж курения, пачек/лет	50±19
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,7 ±1,8
АРАСНЕ II, баллы	19±6
Число обострений в год	4,4±1,9
Повторные курсы системных стероидов	57 (53)
ОФВ <sub>1</sub> , л	0,76±0,30
ФЖЕЛ, л	1,67±0,52
РаО <sub>2</sub> , мм рт.ст.	49,3±9,1
РаСО <sub>2</sub> , мм рт.ст.	60,8±15,1
рН	7,27±0,07
Гемоглобин, г/дл	13,9±2,0
Лейкоциты крови, 10 <sup>9</sup> /л	10,2±4,4
Сопутствующие заболевания	Количество больных
Ишемическая болезнь сердца	36 (33,6)
Сахарный диабет	11 (10,2)
Алкоголизм	8 (7,5)
Локальные бронхоэктазы	11 (10,2)

больных с обострением ХОБЛ. В большинстве случаев микроорганизмы были изолированы при посеве экспекторированной мокроты, в 12 случаях – при посеве БАЛ. Доминирующим микроорганизмом у больных ХОБЛ являлась *P. aeruginosa* и другие

виды *Pseudomonas* (всего 29%). Второе место занимали *H. influenzae* и *H. parainfluenzae* (всего 20%), далее следовали *S. pneumoniae* (14%), *Staphylococcus aureus* (11%), *M. catarrhalis* (10%), *Klebsiella pneumoniae* (8%), еще реже встречались другие энтеробактерии, включая *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* и др. (см. рисунок).

Ассоциации микроорганизмов были выявлены в 12 (16%) образцах (табл. 2). У 10 больных из полученного материала были выделены по 2 возбудителя, у 2 пациентов – по 3 микроорганизма.

**Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам.** Спектр чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам представлен в табл. 3. Обращает на себя внимание достаточно хорошая чувствительность *S. pneumoniae* к ампициллину (90%) и эритромицину (90%), а также чувствительность всех пневмококков к цефалоспорином III поколения и имипенему. Все штаммы *Haemophilus spp.* были чувствительны к ципрофлоксацину, имипенему и цефтазидиму при резистентности к ампициллину



Бактериальные возбудители при ОДН у больных ХОБЛ

Таблица 2. Состав ассоциаций бактериальных возбудителей у больных ХОБЛ с ОДН

Образец	Доминирующий микроорганизм	Микроорганизмы-ассоцианты
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
3	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>
4	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
5	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
6	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
7	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
8	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
9	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
11	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i> spp. + <i>Haemophilus influenzae</i>

Таблица 3. Распределение наиболее часто высеваемых микроорганизмов по степени чувствительности к антибиотикам

Антибиотики	Степень чувствительности	<i>S. pneumoniae</i> (n=10)	<i>Haemophilus</i> spp. (n=15)	<i>M. catarrhalis</i> (n=7)	<i>Pseudomonas</i> spp. (n=21)
Ампициллин	Ч	9	11	0	0
	УР	1	2	0	0
	Р	0	2	7	21
Эритромицин	Ч	9	2	4	0
	УР	0	2	1	0
	Р	1	11	2	21
Цефотаксим	Ч	10	14	7	13
	УР	0	1	0	5
	Р	0	0	0	3
Цефтазидим	Ч	10	15	7	15
	УР	0	0	0	2
	Р	0	0	0	4
Амикацин	Ч	0	12	7	16
	УР	0	2	0	2
	Р	10	1	0	3
Ципрофлоксацин	Ч	8	15	7	17
	УР	1	0	0	2
	Р	1	0	0	2
Имипенем	Ч	10	15	7	17
	УР	0	0	0	2
	Р	0	0	0	2

Примечание: Ч – чувствительный; УР – умеренно-резистентный; Р – резистентный.

27% штаммов. Все штаммы *M. catarrhalis* были резистентны к ампициллину, однако высокочувствительны к ципрофлоксацину, цефалоспорином III поколения, аминогликозидам и имипенему. В отношении *Pseudomonas* spp. наибольшую активность проявляли имипенем (81%) и ципрофлоксацин (81%).

**Факторы риска инфекции *Pseudomonas* spp.**  
С учетом особой роли *Pseudomonas* spp. при развитии обострений ХОБЛ (необходимость специфической и длительной антимикробной терапии), мы провели анализ возможных связей риска развития данной инфекции с функциональными, демогра-

Таблица 4. Факторы, ассоциированные с инфекцией *Pseudomonas* spp. (одно- и многофакторный анализ) у больных ХОБЛ с ОДН

Фактор	КР	СО	ОШ	95% ДИ	p
Унивариантный анализ					
Число госпитализаций >4 в год	1,696	0,588	5,455	1,723–7,267	0,004
Курсы системных стероидов	1,471	0,577	4,352	1,403–13,494	0,011
ИМТ <21 кг/м <sup>2</sup>	1,036	0,576	2,817	0,910–8,714	0,072
Мультивариантный анализ					
Число госпитализаций >4 в год	1,396	0,618	4,038	1,203–13,559	0,024
Курсы системных стероидов	1,098	0,618	2,999	0,893–10,067	0,075

**Примечание:** КР – коэффициент регрессии, СО – средняя ошибка коэффициента регрессии, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

фическими (возраст, стаж курения, ИМТ) и клиническими показателями больных (число обострений в год, повторные курсы системных стероидов, повторные курсы терапии антибиотиками, наличие установленных локальных бронхоэктазов).

По данным однофакторного анализа логистической регрессионной модели, лишь два показателя оказались статистически значимыми предикторами инфекции *Pseudomonas* spp. у больных ХОБЛ с ОДН (табл. 4): число госпитализаций >4 раз в год ( $p=0,004$ ) и повторные курсы системных стероидов ( $p=0,011$ ). Больные со снижением ИМТ <21 кг/м<sup>2</sup> имели тенденцию к более частому развитию данной инфекции ( $p=0,072$ ). В многофакторной модели логистического регрессионного анализа только 1 фактор был значимым независимым предиктором инфекции *Pseudomonas* spp.: число госпитализаций >4 раз в год ( $p=0,024$ ).

#### Обсуждение результатов исследования

Наше исследование показало, что у большинства больных с обострением ХОБЛ, удовлетворяющих критериям Anthonisen [8] и критериям ОДН, потенциальные бактериальные возбудители выявляются в 68% случаев всех обострений. Ведущее место среди возбудителей занимает *Pseudomonas* spp. (29%), затем следуют *Haemophilus* spp. (20%) и *S. pneumoniae* (14%). На долю энтеробактерий и *Pseudomonas* spp. приходилось 64% всех микроорганизмов, выделенных у больных ХОБЛ с ОДН. Таким образом, наши данные подтверждают выводы предшествующих работ о высокой частоте инфекций, обусловленных представителями *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* spp., среди пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ. По данным исследований, представленных в таблице 5, доля инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae* и

*Pseudomonas* spp., у больных с тяжелым обострением ХОБЛ составляла от 20 до 64% [12–14, 18, 20].

Высокая доля инфекций, обусловленных *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* spp., у больных ХОБЛ с ОДН, выявленная в нашем исследовании, подтверждает данные некоторых работ о связи функциональных изменений легких с определенными видами микроорганизмов, вызывающими инфекционное обострение ХОБЛ.

Elleg и соавт. изучали клиническую и микробиологическую картину у 211 больных, госпитализированных с обострением ХОБЛ [14]. Данное исследование выявило среди возбудителей обострения ХОБЛ очень высокую частоту грамотрицательных микроорганизмов (*Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* spp.): на их долю пришлось 48% всех этиологических причин бактериального обострения ХОБЛ. Наиболее важным результатом исследования явилось выявление связи между повышением доли грамотрицательных микроорганизмов и нарастанием тяжести обструктивных нарушений: их частота обнаружения в мокроте у больных с ОФВ<sub>1</sub> >50%, 35–50% и <35% составила соответственно 30%, 40% и 64%.

Инфекция, обусловленная *Pseudomonas* spp., заслуживает самого пристального внимания, так как требует специфической и длительной антимикробной терапии. По данным исследований, посвященных проблемам различных респираторных инфекций (обострение ХОБЛ, нозокомиальная пневмония, бронхоэктатическая болезнь), высокий риск возникновения псевдомонадной инфекции может быть связан с низкими функциональными легочными показателями [21], частотой проведения курсов антимикробной терапии [22], терапией системными стероидами [14], низким питательным статусом больных [23] и наличием бронхоэктазов [24].

Таблица 5. Бактериальные возбудители тяжелых обострений ХОБЛ у госпитализированных больных

Показатель	Fagon, et al., 1990, Франция [12]	Soler, et al., 1998, Испания [13]	Eller, et al., 1998, Германия [14]	Miravittles, et al., 1999, Испания [18]	Groenewegen, Wouters, 2003, Голландия [20]
Общее число больных	54	50	211	148	171
Диагностический материал	ЗЩБ	ЗЩБ, ТБА, БАЛ	Мокрота	Мокрота	Мокрота
Положительные культуры, %	50	68	53	61	50
Особенности больных	ОРИТ ИВЛ	ОРИТ ИВЛ	Госп.	Госп.	Госп.
ОФВ <sub>1</sub>	НД	32±14%	43±24%	42%	35±13%
<b>Группа 1</b>	11 (41%)	4 (12%)	34 (30%)	9 (10%)	24 (28%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 (26%)	4 (12%)	19 (17%)	9 (10%)	24 (28%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (15%)		15 (13%)		
<b>Группа 2</b>	20 (74%)	15 (44%)	24 (21%)	28 (31%)	43 (51%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 (22%)	11 (32%)	16 (14%)	20 (22%)	38 (45%)
<i>H. parainfluenzae</i>	11 (41%)				
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3 (11%)	4 (12%)	8 (7%)	8 (9%)	5 (6%)
<b>Группа 3</b>	8 (30%)	15 (44%)	54 (48%)	21 (23%)	17 (20%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (11%)		14 (13%)	14 (15%)	13 (15%)
<i>Pseudomonas</i> spp.		9 (26%)	3 (3%)		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		2 (6%)	5 (5%)		
<i>Serratia marcescens</i>		1 (3%)	10 (9%)	1 (9%)	
<i>Enterobacter</i> spp.		2 (6%)	4 (4%)		
<i>Escherichia coli</i>			5 (5%)	1 (1%)	
<i>Proteus</i> spp.		1 (3%)	5 (5%)	4 (4%)	
<i>Citrobacter</i> spp.			1 (1%)	1 (9%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			7 (6%)		4 (5%)
<i>Acinetobacter</i> spp.					
Другие грам(-) палочки	5 (19%)				

**Примечание:** ЗЩБ – защищенная щеточная биопсия; ТБА – трансбронхиальный аспират; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; Госп. – госпитализированные больные; ОРИТ – больные, находившиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких, НД – нет данных.

По данным логистической регрессионной модели, в нашем исследовании единственным значимым независимым предиктором синегнойной инфекции оказалось число госпитализаций больных >4 раз в год ( $p=0,024$ ). Фактор, имевший значение по данным одновариантной модели – повторные курсы системных стероидов, утратил свою силу в многовариантной модели, что можно объяснить высокой корреляцией между числом курсов стероидов и числом госпитализаций, в то же время оценка числа госпитализаций более точна, и этот показатель лучше подходит для оценки степени риска.

Доля положительных культур потенциальных бактериальных возбудителей у больных ХОБЛ в нашем исследовании (68%) сравнима с данными других авторов (50–68%), изучавших тяжелые

обострения ХОБЛ [12–14, 18, 20], и более высокая, по сравнению с данными, полученными в исследованиях нетяжелых обострений ХОБЛ [8–11]. Наиболее вероятным объяснением нам представляется эффект селекции больных: в наше исследование не вошли больные ХОБЛ с ОДН неинфекционного генеза (дисфункция левого желудочка, тромбоэмболия легочной артерии и др.); кроме того, продукция гнойной мокроты у наших больных наблюдалась в 91% случаев. По данным исследования Stockley и соавт. [25], у пациентов с обострением ХОБЛ, имеющих гнойную мокроту, положительные бактериальные культуры обнаруживаются в 84% случаев.

Поиск этиологического агента обострения ХОБЛ в бронхиальном секрете при помощи куль-

туральных методов представляет определенные проблемы. С учетом того, что у большинства больных ХОБЛ даже в период стабильного течения заболевания доказано присутствие микроорганизмов в дыхательных путях (колонизация) [9, 17], сам по себе факт обнаружения бактерий в бронхиальном секрете еще не служит доказательством бронхиальной инфекции. Лишь свидетельство увеличения «бактериальной нагрузки» в дистальных дыхательных путях является признаком острого инфекционного процесса [9]. Еще одной проблемой метода исследования мокроты является орофарингеальная контаминация. Преодолеть данную проблему позволяет метод *защищенной щеточной биопсии* (ЗЩБ), при котором образец секрета из дистальных дыхательных путей не имеет контакта с орофарингеальным секретом, что препятствует контаминации материала микроорганизмами верхних дыхательных путей [26]. Однако, несмотря на некоторые преимущества метода ЗЩБ, его использование в рутинной клинической практике довольно дорого и обременительно. Мы использовали наиболее простой и доступный метод – посев экспекторированной мокроты (реже БАЛ), следуя при этом жестким критериям, направленным на получение наиболее достоверного результата: соблюдение критериев Murrey-Washington [16] и выбор диагностически значимых концентраций бактерий  $>10^6$  КОЕ/мл. Недавно Soler и соавт. [27] показали хорошую сопоставимость результатов, полученных методом ЗЩБ и при исследовании экспекторированной мокроты у больных с обострением ХОБЛ. Таким образом, посев мокроты по-прежнему является адекватным инструментом для оценки инфекции дыхательных путей [27].

Также ограничением нашего исследования является отсутствие этиологического поиска вирусной инфекции и атипичных микроорганизмов. Seemungal и соавт. [28] в течение 2 лет проводили наблюдение за 89 больными ХОБЛ и обнаружили, что вирусные инфекции являлись причиной обострения ХОБЛ в 30% случаев (риновирусы – 27%, вирусы гриппа – 3%). В некоторых регионах мира определенную роль в генезе обострения ХОБЛ играют *Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae* – до 22% в Турции [29] и *Legionella* spp. – до 17% в Израиле [30]. Однако идентификация вирусов и атипичных микроорганизмов основана чаще всего на серологических методах, которые требуют взятия парных сывороток с интервалом не менее 2 нед, поэтому информация, получаемая с их помощью, имеет лишь эпидемиологическое значение и редко оказывает влияние на тактику антимикробной терапии. Не исключено, что вирусы и атипичные мик-

роорганизмы явились причиной обострения ХОБЛ у тех наших больных, у которых по данным посева мокроты или БАЛ не были выделены потенциально патогенные микроорганизмы.

На протяжении последних лет во всем мире наблюдается стремительный рост резистентности респираторных возбудителей к антибактериальным препаратам. Для некоторых патогенов ситуация резистентности к антибиотикам является сходной во всем мире. Так, например, практически все штаммы *M. catarrhalis* являются продуцентами  $\beta$ -лактамаз, а атипичные микроорганизмы практически не имеют проблем с развитием приобретенной устойчивости к антибиотикам. Однако для *S. pneumoniae* и *H. influenzae* количество резистентных штаммов значительно варьирует как между странами, так и между регионами одной страны [31], в связи с чем необходимо иметь данные о локальной устойчивости штаммов, и такие сведения должны постоянно обновляться. Для *H. influenzae* доля штаммов, продуцирующих  $\beta$ -лактамазы, колеблется от 10 до 40%, что приводит к тому, что в одних странах выбор амоксициллина является обоснованным, в то время как в других препаратом выбора является амоксициллин/клавуланат [32]. По данным, полученным при исследовании в России, для *H. influenzae* число ампициллино-резистентных штаммов не превышает 2,5% [33], однако в нашем исследовании были получены менее обнадеживающие данные: резистентными к ампициллину среди изученных штаммов оказались 27% штаммов.

Значительно увеличилась доля респираторных инфекций, вызываемых штаммами *S. pneumoniae*, устойчивыми к пенициллину и другим антибиотикам (полирезистентные штаммы). По данным European Antimicrobial Resistance Surveillance System, частота инфекций, вызванных резистентными штаммами, является наибольшей в Испании и Греции – более 30%, в Бельгии, Польше, Венгрии и Словении – 10–29%, а в Германии, Австрии, Голландии и Болгарии наименьшей – менее 3% [34]. Проблема устойчивости *S. pneumoniae* к антибиотикам в России явилась предметом изучения многоцентрового исследования «ПеГАС-1»: устойчивые к пенициллину штаммы пневмококков были выявлены в 9% случаев (умеренно резистентные – 7% и высокорезистентные – 2%) [35], однако следует учесть, что резистентность штаммов значительно варьирует в каждом регионе. По данным нашего центра, подавляющее большинство штаммов *S. pneumoniae* у больных с обострением ХОБЛ сохраняют свою чувствительность к ампициллину (90%) и эритромицину (90%).



Значительную проблему представляет резистентность *P. aeruginosa*. По данным исследования, проведенного в Москве, устойчивыми среди госпитальных штаммов синегнойной палочки к цефтазидиму были 55% штаммов, к цефепиму – 47%, к ципрофлоксацину – 45%, к имипенему – 12% [36]. Результаты нашего исследования несколько отличаются от приведенных данных, возможно в связи с изучением другой популяции *P. aeruginosa* – внебольничных респираторных штаммов: устойчивыми к цефтазидиму среди *Pseudomonas* spp. были 29%, к амикацину – 24%, к имипенему – 19%, к ципрофлоксацину – 19%, т.е. перспектива дальнейшего использования данных антибиотиков при тяжелом обострении ХОБЛ выглядит более благополучно.

Таким образом, на основании полученных нами данных о спектре бактериальных возбудителей,

уровне их резистентности к антибиотикам и с учетом довольно плохого прогноза у данной категории пациентов можно рекомендовать назначение антимикробных препаратов всем больным ХОБЛ с ОДН, причем наиболее обоснованным является выбор препаратов, активных в отношении энтеробактерий, в т.ч. фторхинолонов с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин), а также цефалоспоринов III и IV поколений с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим) или же комбинации цефотаксима или цефтриаксона с аминогликозидами. Для терапии синегнойной инфекции также возможно использование некоторых новых фторхинолонов, например, левофлоксацина, который в дозе 750 мг в сутки обладает достаточной активностью в отношении синегнойной палочки [37].

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, April 2001: 1-100. The 2003 report is available on www.goldcopd.com.
2. Burge S., Wedzicha J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003; 21(Suppl. 41): S46-S53.
3. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A., et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 151:1418-22.
4. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57:847-52.
5. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J., et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52:43-7.
6. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108 (Suppl. 3): S43-S52.
7. Ewig S., Rodriguez-Roisin R., Torres A. Indications for and choice of antibiotics in COPD. In: Similowski T, Whitelaw WA, Derenne J-P. (Eds.). *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease*. New York: Marcel Dekker Inc, 2002: 427-449.
8. Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P.W., et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-204.
9. Monso E., Ruiz J., Rosell A., et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: a study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1316-20.
10. Adams S., Melo J., Luther M., et al. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000; 117:1345-52.
11. Leeper K.V., Jones A.M., Tillotson G. The changing bacterial etiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1997; 112:21.
12. Fagon J.-Y., Chastre J., Trouillet J.-L., et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am Rev Resp Dis* 1990; 142:1004-8.
13. Soler N., Torres A., Ewig S., et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498-505.
14. Eller J., Ede A., Schaberg T., Niederman M.S., et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113:1542-8.
15. Nouira S., Marghli S., Belghith M., et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 358:2020-5.
16. Murray P.R., Washington J.A. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50:339-44.
17. Cabello H., Torres A., Celis R., et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997; 10:1137-44.
18. Miravittles M., Espinosa C., Fernandez-Laso E., et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116:40-6.
19. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility

- testing (Vol. 17). Philadelphia, PA: NCCLS, 1997; 1: M57- M100.
20. Groenewegen K.H., Wouters E.F. Bacterial infections in patients requiring admission for an acute exacerbation of COPD; a 1-year prospective study. *Respir Med* 2003; 97:770-7.
  21. Evans S.A., Turner S.M., Bosch B.J., et al. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 1996; 9:1601-4.
  22. Vincent J.L. Microbial resistance lessons from the EPIC study. *Intensive Care Med* 2000; 26:S3-S8.
  23. Niederman M.S., Mantovani R., Schoch P., et al. Patterns and routes of tracheobronchial colonization in mechanically ventilated patients. The role of nutritional status in colonization of the lower airway by *Pseudomonas* species. *Chest* 1989; 95:947-52.
  24. Pang J.A., Cheng A., Chan H.S., et al. The bacteriology of bronchiectasis in Hong Kong investigated by protected catheter brush and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:14-7.
  25. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., Hill S.L. Relationship of sputum colour to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117:1638-45.
  26. Wimberley N., Faling J., Barlett J.G. A fiberoptic bronchoscopy technique to obtain uncontaminated lower airway secretions for bacterial culture. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:337-43.
  27. Soler N., Torres A., Celis R., et al. Bronchial microbial patterns in non-severe exacerbations of COPD: a bronchoscopic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 161:A307.
  28. Seemungal T.A.R., Harper-Owen R., Bhowmik A., et al. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 16:677-83.
  29. Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B., et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:349-53.
  30. Lieberman D., Lieberman D., Shmarkov O., et al. Serological evidence of *Legionella* species infection in acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2002; 19:392-7.
  31. Hoban D., Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catharralis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (Suppl. 1):S49-S59.
  32. Felmingham D., Gruneberg R.N., and the Alexander Project Group. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:191-203.
  33. Состояние резистентности к антиинфекционным химиопрепаратам в России. Available on <http://www.antibiotic.ru/index.php>.
  34. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Database is available on [www.earss.rivm.nl/PAGINA/interweb-site/home\\_earss.html](http://www.earss.rivm.nl/PAGINA/interweb-site/home_earss.html).
  35. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В., и соавт. Антимикробная резистентность *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1). *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002; 4:267-77.
  36. Страчунский Л.С., Богданович Т.М. Состояние антибиотикорезистентности в России. В кн.: Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Москва: РЦ «Фармединфо»; 2000: 7-11.
  37. Bonfiglio G. Is levofloxacin as active as ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*? *Chemotherapy* 2001; 47:239-42.