

Роль бактериальной инфекции в развитии обострений и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких

О. А. Цветкова, К. Ю. Колосова
Московская Медицинская Академия им. И. М. Сеченова

Резюме

В обзоре рассмотрены этиопатогенетические аспекты хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Приведена этиологическая структура возбудителей, выделяемых при обострениях и при стабильном течении ХОБЛ. Обсуждается роль персистенции бактериальной инфекции в прогрессировании заболевания. Рассмотрены современные возможности диагностики этиологии обострений ХОБЛ как наиболее значимой и широко распространенной патологии нижних дыхательных путей.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин заболеваемости и смертности в мире. Как свидетельствуют современные эпидемиологические исследования в странах Европы и Северной Америки ХОБЛ страдают от 4 до 15% взрослого населения [1],[2].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) 80 млн. человек в мире страдают ХОБЛ средней и тяжелой степени, в 2005 г. ХОБЛ стала причиной смерти 3 млн человек. По прогнозам ВОЗ ХОБЛ займет четвертое место как причина смерти во всем мире к 2030 г. [3].

Согласно определению объединенного комитета экспертов ATS/ERS (2004), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока, которое не полностью обратимо, которое можно предотвратить и лечить. Ограничение воздушного потока, как правило, прогрессирует и связано с нарушением воспалительного ответа легких на воздействие вредных частиц или газов, главным образом сигаретного дыма. Хотя ХОБЛ поражает легкие, она также имеет значимые системные последствия [4].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — широко распространенное хроническое медленно прогрессирующее заболевание, течение которого характеризуется периодически возникающими обострениями. Установлено, что пациенты с ХОБЛ переносят от

одного до четырех и более обострений заболевания в течение года [5],[6].

Обострения являются основной причиной обращения больных ХОБЛ за медицинской помощью, госпитализаций, летальных исходов. Как показали недавно проведенные исследования, именно частота обострений является одним из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и экономические потери [5],[7]. Медико-социальное значение обострений ХОБЛ, кроме того, определяет высокая летальность у данной категории пациентов. Так, госпитальная летальность колеблется от 4 до 10%, достигая 24% у пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ). Еще более пессимистично оценивается долгосрочный прогноз у больных, госпитализированных по поводу тяжелого обострения ХОБЛ, летальность среди которых в течение ближайшего года приближается к 40% [8].

Следует отметить, что в связи с растущей ожидаемой продолжительностью жизни социально-экономическое значение ХОБЛ в мире будет расти, так как заболевание поражает преимущественно пациентов пожилого и старческого возраста, длительно испытывавших воздействие известных факторов риска (табакокурение, профессиональные факторы, аэрополлютанты окружающей среды и др.).

Обострение ХОБЛ — ухудшение в состоянии пациента в течение двух и более последовательных дней, возникающее остро и сопровождающееся усилением кашля, увеличением объема отделяемой мокроты и/или изменением

О. А. Цветкова — д. м. н., профессор.

Таблица Бактериальные возбудители обострений ХОБЛ (число изолятов)

Особенности больных	Исследования	Monso et al.[16] вне стационара	Fagon et al.[17] во время ИВЛ	Soler et al.[18] во время ИВЛ	Pela et al.[19] вне стационара
Число больных		29	54	50	40
Доля больных с положительной культурой, %		52	50	72	53
<i>H. influenzae</i>		10	6	11	1
<i>S. pneumoniae</i>		3	7	4	10
<i>M. catarrhalis</i>		2	3	4	2
<i>P. aeruginosa</i>		-	3	9	1
<i>S. maltophilia</i>		-	-	2	-
Enterobacteriaceae		-	5	4	1
<i>S. aureus</i>		-	4	-	-
Другие микроорганизмы		-	19	30	7
Из них непатогенных			11	13	6

ее цвета, появлением /нарастанием одышки. Данные клинические изменения требуют, как правило, модификации привычной терапии [9]. По современным представлениям, до 70% обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу [10]. Роль инфекционного фактора несомненна, когда речь идет об обострении ХОБЛ, и высоко вероятно как фактора, способствующего прогрессированию заболевания.

Классическими признаками, характеризующими обострение заболевания, являются критерии, предложенные *N. R. Anthonisen и соавт.* [11]: появление или усиление одышки; увеличение объема отделяемой мокроты; усиление гнойности мокроты. Наличие всех трех вышеуказанных критериев описывается как I тип, двух из них — как II тип, одного — как III тип обострения заболевания.

Термином «простое (неосложненное) обострение ХОБЛ» принято обозначать нечастые обострения заболеваниям (менее 4-х в течение года), возникающие у больных в возрасте до 65 лет с отсутствием серьезных сопутствующих заболеваний и незначительными или умеренными нарушениями бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха за 1 сек — ОФВ₁ > 50% от должных значений).

Признаками осложненного обострения ХОБЛ являются: возраст пациента ≥ 65 лет и/или выраженные нарушения вентилиционной функции легких (ОФВ₁ < 50% от должных значений), и/или наличие серьезных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек, сопровождающиеся функциональной недостаточностью), и/или 4 и более обострений в течение года, и/или госпитализации по поводу обострения в предшествующие 12 месяцев, и/или использование системных глюкокортикостероидов (ГКС) или антимикробных препаратов (АМП) в предшествующие 3 месяца.

По степени тяжести целесообразно выделять [4]:

- легкое обострение заболевания, не требующее госпитализации пациента;
- обострение средней степени тяжести, характеризующееся необходимостью лечения в условиях стационара;
- тяжелое обострение, сопровождающееся симптомами острой дыхательной недостаточности (ОДН). О развитии у пациента ОДН свидетельствует наличие, по крайней мере, трех из числа нижеперечисленных критериев: PaO₂ < 60 мм рт. ст. (при дыхании комнатным воздухом), pH < 7,35, PaCO₂ > 45 мм рт. ст., частота дыхания (ЧД) в покое > 25 в минуту, признаки дисфункции дыхательной мускулатуры (альтернирующий ритм дыхания, абдоминальный парадокс)

Этиология обострений ХОБЛ

Практически важным является выделение двух различных по этиологии типов обострения ХОБЛ — инфекционно-зависимого обострения и обострения, вызываемого неинфекционными причинами.

Причинами обострений ХОБЛ являются: [12]

1. Инфекция: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, вирусы (вирусы гриппа А и В, парагриппа, риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус), *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, реже *Pseudomonas aeruginosae*, *Staphylococcus aureus* и др.
2. Поллютанты (диоксид азота, диоксид серы, озон, твердые частицы).
3. Лекарственные средства (β -блокаторы, седативные, снотворные и др.).
4. Сердечная недостаточность и нарушения сердечного ритма.

5. Тромбоэмболия легочной артерии.
6. Пневмоторакс.
7. Причина не установлена (~ в 30% сл.).

Известно, ведущая роль в развитии обострений ХОБЛ принадлежит респираторной инфекции, которая является причиной примерно 80% обострений ХОБЛ установленной этиологии, причем в 40-60% случаев они вызываются бактериями, которые, согласно результатам многочисленных исследований, выделяются из мокроты/бронхиального секрета [13].

Доминирующими микроорганизмами при бактериологическом исследовании образцов мокроты у больных с обострением ХОБЛ и наиболее вероятными возбудителями являются нетипируемая *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, удельный вес которых, по данным разных исследований составляет 13-46%, 7-26% и 9-20% соответственно. Реже выделяются *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства Enterobacteriaceae [10]. Важно отметить, что вышеперечисленные микроорганизмы также с высокой частотой обнаруживаются у здоровых людей (>50% случаев), исключая *S. pneumoniae*, который представлен в микрофлоре только 10% здоровых людей. Пневмококк и *H. influenzae* также достаточно часто выделяются из мокроты/бронхиального секрета больных ХОБЛ вне обострения [14].

В большинстве проведенных исследований роль бактериальных факторов у больных ХОБЛ изучалась при помощи микробиологического анализа мокроты, однако, диагностическую ценность исследования мокроты ограничивает высокая вероятность контаминации образцов микрофлорой, колонизирующей ротоглотку. Данные о бактериальных возбудителях обострений ХОБЛ, полученные с использованием более надежного метода забора материала — техники защищенной щеточной биопсии, представлены в таблице. [15]

При неосложненном обострении заболевания чаще выделяются *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*, для которых характерен природный уровень чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП). В этиологии осложненного обострения ХОБЛ возрастает значение грамотрицательных энтеробактерий и *P. aeruginosa*, чаще выделяются пенициллинорезистентные *S. pneumoniae*, β-лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae*, составляющие в целом у пациентов со снижением $ОФВ_1 \leq 35\%$ (от должных значений) до 63% от числа всех бактериальных изолятов. [20]. Обострения ХОБЛ, ассоциируемые с гемофильной палочкой, характеризуются более тяжелым течением. Так среди больных, которым в связи

с тяжестью обострения требовалась госпитализация, в 58,5% случаев в бронхиальном секрете/мокроте выявлялась *H. influenzae*. Более того, в 15-20% случаев встречаются лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae*, а в 20-30% случаев этот возбудитель резистентен к макролидам [14].

M. catarrhalis в ассоциациях с другими возбудителями может модифицировать антибактериальную резистентность других возбудителей благодаря способности к синтезу беталактамаз у абсолютного большинства (до 80%) штаммов [14].

Особого внимания заслуживает довольно частое обнаружение в дыхательных путях больных с острой дыхательной недостаточностью на фоне ХОБЛ грамотрицательных микроорганизмов. В одном из исследований частота выявления грамотрицательных микроорганизмов в бронхиальном секрете больных ХОБЛ, находящихся на ИВЛ составила 29%, причем основное место занимала *P. aeruginosa*. В другом исследовании были получены сходные результаты: грамотрицательная флора и *P. aeruginosa*/*Sternotrophomonas spp.* были обнаружены у 28% больных [15].

Необходимо отметить, что структура возбудителей зависит от степени тяжести ХОБЛ. Обнаружена зависимость между выраженностью бронхиальной обструкции, определяемой величиной объема форсированного выдоха за 1с ($ОФВ_1$), и характером выделяемых у больных в фазу обострения микроорганизмов. При ХОБЛ легкой и средней тяжести течения (при $ОФВ_1 > 50\%$ от должного) чаще встречается *Streptococcus pneumoniae*, при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания (при $ОФВ_1 < 50\%$ от должного) — грамотрицательная микрофлора (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.) [20]. Так, исследование *Miravittles M. et al.* показало, что у пациентов с более выраженным снижением $ОФВ_1$, а также у активных курильщиков выше риск инфекции *P. aeruginosa* и *H. influenzae*. Авторы указывают на снижение $ОФВ_1$ и активное курение как на основные факторы выбора эмпирической антибиотикотерапии [21].

Этиологический вклад «атипичных» бактерий (в первую очередь *Chlamydia pneumoniae*) в развитие обострений ХОБЛ составляет 5-10% [22]. Однако следует отметить, что роль «атипичных» микроорганизмов в качестве самостоятельных возбудителей обострений ХОБЛ, а также их способность влиять на клиническое течение и прогноз заболевания остаются не до конца изученными.

В последнее время опубликованы результаты целого ряда исследований, посвященных

этиологической роли *S. pneumoniae* в развитии обострений хронического бронхита. В недавно проведенном исследовании Касимцевой С. А. была проведена оценка роли микоплазменной и хламидийной инфекции у больных бронхообструктивными заболеваниями. В исследование были включены 70 взрослых больных с бронхообструктивными заболеваниями. Материал браш-биопсии, полученный при фибробронхоскопии, исследовали цитологически и методом прямой иммунофлюоресценции для выявления *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. Материал бронхоальвеолярного смыва исследовали методом ПЦР для выявления ДНК *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, а также проводили посев на неспецифическую микрофлору. Установлено, что частота выявления *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* у больных бронхообструктивными заболеваниями методом прямой иммунофлюоресценции составляет 58,3%, ПЦР — 27,5%. У инфицированных «атипичными возбудителями» больных хронической обструктивной болезнью легких преобладала обструкция средней тяжести. При обострениях более 2 раз в год достоверно чаще обнаруживались «атипичные возбудители» [23].

В исследовании *F. Blassi и соавт.*, использовавших метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и реакцию микроиммунофлюоресценции (МИФ), присутствие *S. pneumoniae* удалось показать у 43% пациентов (ПЦР), находящихся вне фазы обострения. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ) составляет 50% и более от должн., и у всех — при обострении [24].

О роли хламидии в течении ХОБЛ свидетельствуют многие исследования. В работе *T. Seemungal S. pneumoniae* не выделена ни в одном из 33 случаев стабильного течения ХОБЛ, однако при обострении микроорганизм выявлялся у 28% пациентов. *L. von Hertzen* подтвердил преобладание хронической хламидийной инфекции у пациентов с более тяжелыми формами заболевания (71% при тяжелом и 46% при легком течении), хотя *T. Seemungal* не выявил такой зависимости [25, 26].

В Китае с применением «золотого стандарта» диагностики (МИФ+ПЦР) установлено наличие хронической *S. pneumoniae*-инфекции у 21 и 31% пациентов с обострением или стабильным течением ХОБЛ. Частота острой хламидийной инфекции, оцениваемая по изменению титра IgG и/или по титру IgM, при обострении ХОБЛ оказалась достоверно выше (31%), чем при стабильном течении заболевания [27].

Аналогичные результаты представлены *D. Lieberman* [28]. В данном случае признаки хронической хламидийной инфекции (IgG+IgA) выявлены в 33% случаев обострения ХОБЛ и

только в 7% случаев — в контрольной группе. Признаки острой инфекции установлены в 11% случаев. Зависимости между наличием хламидийной инфекции и тяжестью заболевания не выявлено.

S. pneumoniae может рассматриваться как актуальный возбудитель обострений ХОБЛ. Возможно, что персистенция микроорганизма способствует более частым обострениям ХОБЛ, прогрессированию бронхиальной обструкции и повышению реактогенности бронхов на различные раздражители [29].

Следует отметить, что в каждом третьем случае причину обострения ХОБЛ выявить не удастся. В качестве возможных причин обострений заболевания «неустановленной» этиологии могут рассматриваться как неинфекционные факторы (например, воздействие аэрополлютантов), так и бактериальные возбудители, которых не удастся обнаружить в силу известных ограничений традиционных методов микробиологического исследования респираторных образцов.

Знание спектра основных микроорганизмов в развитии инфекционных обострений ХОБЛ и вероятность этиологической роли того или иного микробного патогена в конкретной клинической ситуации являются одним из основных критериев выбора первоначального антибактериального препарата.

Патогенез обострений ХОБЛ

На протяжении второй половины прошлого века взгляды на роль бактериальной инфекции в патогенезе обострений ХОБЛ неоднократно менялись: от признания ведущей роли инфекционных агентов в возникновении обострений заболевания («британская гипотеза») до отрицания причинно-следственной связи между выявлением бактерий в секрете дыхательных путей и усилением выраженности симптомов. Говоря о патогенезе ХОБЛ, следует отметить, что респираторные инфекции не относятся к числу ведущих факторов риска развития заболевания. Первоначально под воздействием различных аэрополлютантов (основными из которых являются компоненты табачного дыма) у предрасположенных лиц происходят последовательные и тесно взаимосвязанные между собой структурные изменения воздухоносных путей и легочной ткани, нарушаются реологические свойства бронхиального секрета, что приводит к развитию эндобронхиального воспаления и, как следствие этого, сужению просвета воздухоносных путей, составляющему основу ХОБЛ.

Структурные изменения бронхов, а также нарушение местного противоинфекционного иммунитета создают условия для колониза-

ции микроорганизмов и их адгезии на поверхность эпителия дыхательных путей. На фоне практически постоянно присутствующей микрофлоры, принципиально отличающейся по своему составу и вирулентности от микрофлоры респираторного тракта здоровых людей, эпизоды респираторной инфекции у значительного числа больных ХОБЛ выступают в качестве ведущей причины как обострений, так и осложнений основного заболевания [30]. Важно отметить, что бактерии нередко обнаруживаются в мокроте больных ХОБЛ стабильного течения. Исследования защищенных браш-биоптатов нижних дыхательных путей показали, что колонизация микроорганизмов без клинических проявлений имеется примерно у 30% пациентов. В исследовании *E. Monso и соавт.* [16] осуществлялось микробиологическое исследование бронхоскопических образцов, полученных при помощи фибробронхоскопии с «защищенными» щетками у пациентов как во время обострений ХОБЛ, так и вне его. Авторами было показано, что при обострениях ХОБЛ бактериальные возбудители в концентрации $\geq 10^3$ КОЕ/мл (диагностически значимый титр) выделяются в два раза чаще, а в концентрации $\geq 10^4$ КОЕ/мл — в 4 раза чаще, чем при стабильном течении заболевания.

В ранее проведенных исследованиях частота выделения бактериальных патогенов из мокроты не менялась в период обострения и в период стабильного течения заболевания. Однако в этих исследованиях не проводился анализ по штаммам внутри одного вида бактерий и т.о. не проводилось оценки изменения штамма со временем. Новые доказательства этиологической роли бактериальных возбудителей в возникновении обострений ХОБЛ были получены *S. Sethi и соавт.* [31] В ходе исследования осуществлялось наблюдение за больными ХОБЛ, включавшее ежемесячный сбор информации о клинической картине заболевания, регистрацию эпизодов его обострения, культуральное исследование образцов мокроты, полученных как во время, так и вне обострения, а также молекулярное типирование выделенных из мокроты патогенов. Результаты исследования продемонстрировали, что в большинстве случаев возникновение обострений ХОБЛ ассоциировалось с «приобретением» пациентом новых штаммов бактерий, к которым организм еще не приобрел действенного противоифекционного иммунитета.

В одном из проспективных исследований клинические данные и образцы мокроты собирались в течение месяца и во время обострения у 81 амбулаторного пациента с ХОБЛ. Проводилось молекулярное типирование изолятов некапсулированной *H. influenzae*, *M. catarrhalis*,

S. pneumoniae и *P. aeruginosa* в образцах мокроты. В течение 56 месячного периода у 81 пациента было 1975 посещений врача, 374 из которых пришлось на период обострений (в среднем 2,1 на пациента в год). На основе молекулярного типирования обострение было диагностировано в 33% посещений врача, при которых было выявлено появление нового штамма бактериальных патогенов, по сравнению с 15,4% посещений, при которых не было выявлено новых штаммов ($P < 0,001$; относительный риск обострения, 2,15; 95% доверительный интервал, 1,83 к 2,53). Выделение новых штаммов *H. influenzae*, *M. catarrhalis* или *S. pneumoniae* было связано с достоверно повышенным риском обострений. Таким образом, взаимосвязь между обострением и выделением нового штамма бактериальных патогенов подтверждает роль бактерий как причинного фактора обострений при ХОБЛ [32].

Итальянскими учеными было проведено исследование, целью которого было выделить серии штаммов *H. influenzae* от пациентов с ХОБЛ и здоровых носителей. Сравнение проводили с использованием различных методов фенотипирования и молекулярного типирования: биотипирование, антибиотипирование, риботипирование, электрофорез в пульсирующем геле (PFGE), и ПЦР-риботипирование. Анализ обычного риботипирования и PFGE были признаны лучшими методиками для дифференцирования изолятов одного вида и биотипа. В исследовании ПЦР-риботипирование показало себя как методика, подходящая для таксономических целей, unambiguously идентификации *H. parainfluenzae* от *H. Influenzae*, но не для выделения штаммов на более высоком уровне для эпидемиологического тестирования. Филогенетический анализ рестрикционных фрагментов длинных полиморфизмов (RFLP) информации последовательностей, относящейся к оперону *rrn* показал, что штаммы *H. parainfluenzae* связаны с ХОБЛ [33].

Механизмы патогенного действия микроорганизмов изучены пока недостаточно. Показано, что бактерии могут усиливать воспаление дыхательных путей при обострениях ХОБЛ за счет появления новых штаммов известных микробов, колонизирующих слизистую оболочку бронхов (например, *H. influenzae*), изменений антигенного состава имеющейся флоры, увеличения числа микроорганизмов и повышения пропорции штаммов, обладающих провоспалительной активностью.

В настоящее время для объяснения патогенеза обострений ХОБЛ привлекается гипотеза «порочного круга», объясняющая связь между периодически возрастающей «микробной нагрузкой» на дыхательные пути и прехо-

дующим усугублением клинических проявлений заболевания.

У больных ХОБЛ существуют микробиологические механизмы нарушения гистоархитектоники дыхательных путей. Персистенция микроорганизмов приводит к развитию воспаления и снижению бронхиальной проходимости. Результатом колонизации воздухоносных путей является прогрессирование эндобронхиального воспаления, обусловленное высвобождением продуктов микробного происхождения и ответным «выбросом» провоспалительных медиаторов (интерлейкинов 6, 8, фактора некроза опухоли, лейкотриена В₄). Микроорганизмы вырабатывают субстанции, приводящие к развитию цилиарной дисфункции, стимулируют гиперсекрецию слизи (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) и оказывают прямое повреждающее действие на эпителий дыхательных путей (*H. Influenzae*). Например, низкомолекулярные пептидогликаны *H. influenzae*, пневмоплазин, выделяемый *P. aeruginosa* приводят к замедлению цилиарных колебаний, а синтез липополисахаридов и рамнопептидов приводит к слущиванию эпителия и гибели эпителиоцитов вследствие разрушения клеточных мембран [14, 34–36].

Согласно определению объединенного комитета экспертов ATS/ERS (2004) «не полностью обратимое ограничение воздушного потока, связанное с бронхоэктазами, муковисцидозом и туберкулезом» не включено в определение ХОБЛ, и должно расцениваться в рамках другого диагноза [9]. Однако при хронической обструктивной болезни легких развивается обструкция просвета дыхательных путей, что является одной из причин развития бронхоэктазии. Особого внимания заслуживает сочетание бронхоэктазии с хронической обструктивной болезнью органов дыхания.

С внедрением в широкую клиническую практику компьютерной томографии высоких разрешений появилась возможность более совершенной диагностики бронхоэктазии. O'Brien et al. установили, что у 30% больных с ХОБЛ после обострения выявлялись бронхоэктазы. Сочетание этих двух форм заболеваний органов дыхания оказывает влияние на программы эрадикации того или иного возбудителя, что имеет большое значение в развитии обострения ХОБЛ. Возможно, в ближайшее время будут внесены новые рекомендации по ведению больных с ХОБЛ в зависимости от наличия или отсутствия бронхоэктазии.

Диагностика обострений ХОБЛ

Обострение ХОБЛ определяется клинически и проявляется в первую очередь усилением основных симптомов заболевания — на-

растанием одышки, увеличением объема отделяемой мокроты и усилением ее гнойности. Диагностическое значение цвета и характера мокроты для определения природы обострения заболевания было продемонстрировано в ходе исследования R. A. Stokley и соавт. [37]. Было показано, что микробиологическое исследование гнойной мокроты сопровождалось выделением культуры бактериального патогена в 84% случаев, в то время как результативность исследования слизистой мокроты составила лишь 38%. Таким образом, наличие гнойной мокроты с высокой долей вероятности свидетельствует о бактериальной природе обострения. Чувствительность этого признака составляет 94%, специфичность — 77%. Исчезновение гнойной мокроты коррелирует с разрешением других симптомов обострения заболевания.

В настоящее время для констатации факта обострения ХОБЛ и определения его выраженности предлагается использование так называемых больших и малых диагностических критериев [38]. «Большие» критерии соответствуют критериям N. R. Anthonisen и соавт. [12], а к «малым» диагностическим критериям отнесены: свистящее дыхание, боли в горле, кашель и симптомы простуды. Обострение ХОБЛ диагностируется при наличии у пациента по крайней мере двух «больших» критериев или одного «большого» и одного «малого» критерия в течение двух последовательных дней и более.

Лихорадка не является частым симптомом обострения ХОБЛ; ее возникновение чаще связывается с вирусной инфекцией или развитием пневмонии. При сборе анамнеза определенную диагностическую ценность представляют данные о длительности текущего обострения, частоте предшествовавших обострений (в т.ч. потребовавших госпитализации), характере лечения в период стабильного течения ХОБЛ. При оценке клинических симптомов следует обратить внимание на участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, парадоксальное движение грудной клетки, появление или усугубление центрального цианоза, периферических отеков.

Рентгенография органов грудной клетки должна быть выполнена при подозрении на пневмонию, декомпенсации сердечной недостаточности, отсутствии ответа на адекватную терапию, а также всем госпитализированным пациентам (в 16–21% случаев изменения, выявляемые при рентгенологическом исследовании, определяют дальнейшую тактику ведения пациента) [30].

Исследование вентиляционной функции легких позволяет подтвердить наличие у пациента бронхиальной обструкции и определить степень ее выраженности. Госпитализирован-

ным пациентам показано проведение пульсоксиметрии с определением сатурации (SaO_2). Лейкоцитоз более $(10-12) \times 10^9/\text{л}$ при выполнении клинического анализа крови указывает на высокую вероятность бактериальной инфекции. Электрокардиографическое исследование позволяет установить признаки гемодинамической перегрузки правых отделов сердца, нарушений сердечного ритма, эпизодов коронарной недостаточности, и показано в условиях стационара.

Значение этиологической диагностики инфекционного возбудителя в каждой клинической ситуации неоспоримо. Однако существуют определенные сложности, связанные с ограничениями при выборе исследуемого материала и метода идентификации возбудителя. Так, материалами для исследования при инфекциях нижних дыхательных путей служат мокрота, транстрахеальный аспират, материал, полученный с помощью защищенных щеток, лаважная жидкость, плевральный экссудат, пунктат инфильтрата или абсцесса легкого, биоптат легочной ткани, кровь или сыворотка (при серодиагностике инфекционного процесса, вызванного микоплазмами и хламидиями). Наиболее доступным материалом для исследования является мокрота, но по надежности результатов уступает инвазивным методам, так как в большей степени подвержена контаминации микрофлорой верхних дыхательных путей и ротоглотки.

Микробиологическое исследование мокроты имеет ограниченную диагностическую ценность в связи с имеющейся у пациентов с ХОБЛ колонизацией дыхательных путей бактериальной микрофлорой. Согласно современным рекомендациям исследование показано при наличии у пациента частых обострений ХОБЛ (4 и более в течение года), хроническом отделении гнойной мокроты (увеличивается вероятность выделения антибиотикорезистентных микроорганизмов, расширяется спектр потенциальных возбудителей), а также при тяжелом обострении заболевания. Стандартными методами микробиологического исследования являются бактериоскопия мазка, окрашенного по Граму, и посев мокроты, получаемой при глубоком откашливании.

Даже в норме мокрота человека может быть контаминирована представителями нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей.

Выделение микроорганизмов из мокроты в концентрации $\geq 10^6$ КОЕ/мл (из бронхиального смыва $\geq 10^4$ КОЕ/мл) является диагностически значимым (при условии соблюдения правил забора материала). Однако, этот показатель не является абсолютным, т.к. на фоне адекватной

антибактериальной терапии количество бактерий в мокроте снижается, а при нарушении микробиоценоза верхних дыхательных путей, наоборот, может возрастать концентрация колонизирующей микрофлоры. Определенное значение имеет вид выделенного микроорганизма. *Streptococcus gr. viridans*, *Corynebacterium spp.*, *Neisseria spp.*, *Staphylococcus spp.* (кроме возбудителей дифтерии и менингита) составляют нормальную микрофлору носоглотки и ротоглотки, поэтому как возбудителей инфекции их следует учитывать только у иммунокомпрометированных пациентов тогда, когда их количество превышает обычное и сохраняется при повторных исследованиях. Наиболее часто верхние дыхательные пути колонизируются грамотрицательными бактериями кишечной группы, *S. aureus*, зелеными стрептококками, *Candida spp.*

Наиболее информативно исследование бронхиального секрета, полученного инвазивными методами, однако их применение связано с определенными трудностями и требует высокой квалификации медицинского персонала. Недостатком использования трахеобронхиальных смывов является часто очень значительное разведение трахеобронхиального содержимого, что снижает возможность выделения бактерий, а концентрация их падает примерно в 100 раз по сравнению с мокротой. Применение защищенной браш-биопсии позволяет избежать контаминации материала микрофлорой верхних дыхательных путей и получить материал для исследования на анаэробную флору.

Сравнительно новой группой методов является генодиагностика. Это комплекс методов, позволяющих обнаруживать последовательности нуклеиновой кислоты, специфичные для определенного вида возбудителя инфекционного заболевания. Эти методы постепенно внедряются в практику иммунологических и микробиологических лабораторий. К недостаткам генодиагностики следует отнести трудоемкость и дороговизну методов, необходимость подготовки высококвалифицированных специалистов. Применение метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) наиболее рационально и эффективно для обнаружения микроорганизмов, трудно культивируемых в лабораторных условиях, внутриклеточных паразитов, персистирующих форм микроорганизмов, атипичных форм бактерий. За последние годы в зарубежной печати появились работы, характеризующие ПЦР как метод, обладающий высокой чувствительностью, специфичностью и быстротой (в течение 4-5 часов) выявления микроорганизмов. Эти преимущества позволяют диагностировать возбудителя на ранних стадиях заболевания и в различных биологических ма-

териалах. Внедрение молекулярно-биологических методов позволяет выявлять резистентность к антибактериальным препаратам, например, гена *mecA* у метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* и гена *van*, отвечающего за резистентность к ванкомицину у энтерококков, и проводить типирование штаммов возбудителей в достаточно короткие сроки.

Целью рандомизированного контролируемого исследования, проведенного *J. J. Oosterheert* и соавт. [39], являлось оценить диагностическую ценность, возможность применения и стоимость полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в качестве средства рутинной диагностики при инфекциях НДП. В ходе работы выполнялось исследование назофарингеальных и орофарингеальных мазков пациентов, поступивших в стационар для прохождения курса антибактериальной терапии по поводу инфекций нижних дыхательных путей, для выявления респираторных вирусов и атипичных возбудителей методом ПЦР в режиме реального времени, а также с использованием стандартных методов диагностики. Лечащим врачам предоставляли результаты исследования методом ПЦР мазков пациентов исследуемой группы, о результатах пациентов контрольной группы не сообщалось. В исследование было включено 107 пациентов (средний возраст $63,6 \pm 16,3$ лет), из них 55 составили исследуемую группу, 52 — контрольную. Из возбудителей инфекции наиболее часто выявлялись вирус гриппа (14 пациентов), *Streptococcus pneumoniae* (8), коронавирус (6), *Staphylococcus aureus* (5) и риновирусы (5). Использование ПЦР в режиме реального времени позволило повысить диагностическую ценность лабораторных исследований с 23 случаев (21% пациентов) при использовании традиционных методов до 47 случаев (43% пациентов). Выявление вирусов методом ПЦР чаще наблюдалось в зимний период, при менее выраженной степени инфильтрации на рентгенограмме, более низкой концентрации С-реактивного белка и меньшей длительности инфекционной симптоматики. Однако необходимо отметить, что предоставление врачам информации об этиологии инфекции не оказывало значимого влияния на характер проводившейся терапии. Так, получение результатов ПЦР привело к частичной или полной отмене антибиотиков только у 6 пациентов (11%); общая длительность терапии была сопоставимой в исследуемой и контрольной группах (средняя длительность 10 vs 9 дней, соответственно; различия статистически не значимы). Одной из возможных причин отсутствия выраженных изменений в характере терапии является, по мнению исследователей, нежелание врачей отменять ан-

тибактериальные препараты, поскольку при вирусных инфекциях НДП нередко наблюдается присоединение бактериальной флоры. Таким образом, использование ПЦР в режиме реального времени для выявления возбудителей инфекций нижних дыхательных путей значительно повышает качество диагностики, однако не приводит к снижению частоты назначения антибактериальных препаратов и затрат на проведение терапии.

В недавно проведенном исследовании *K. Stralin* [40] оценивалась диагностическая ценность мультиплексной ПЦР для опеределения *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* в бронхоальвеолярном лаваже. В исследование было включено 156 госпитализированных взрослых пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей и 36 пациентов группы контроля. Бронхоальвеолярный лаваж исследовался культуральным методом и мПЦР. С помощью традиционных методов диагностики в качестве этиологических агентов были идентифицированы *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* в 14, 21, 3,2 и 0% пациентов с ИНДП соответственно. Эти возбудители были идентифицированы в БАЛ мПЦР в 28, 47, 3,2 и 0,6% случаев соответственно, с чувствительностью 86% для *S. pneumoniae*, 88% для *H. influenzae*, 100% для *M. pneumoniae* и 0% для *C. pneumoniae*, и специфичностью 81, 64, 100 и 99% для *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, соответственно. Из 103 пациентов, принимавших антибиотики до проведения бронхоскопии, *S. pneumoniae* был идентифицирован культуральным способом в 2,9% и при мПЦР в 31%. В группе контроля при проведении мПЦР *S. pneumoniae* был выявлен в 11% и *H. influenzae* в 39%. Был сделан вывод о том, что у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей проведение мПЦР исследования БАЛ может быть полезным для обнаружения *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Этот метод также может оказаться полезным у пациентов на фоне антибактериальной терапии.

Исследование роли различных возбудителей обострений хронической инфекционной патологии нижних дыхательных путей является крайне актуальной проблемой. Применение новых молекулярно-генетических методов идентификации возбудителей может оказаться полезным инструментом для быстрой этиологической диагностики и методом выбора на фоне уже проводимой антибактериальной терапии. Применение быстрых тестов с высокой чувствительностью в диагностике инфекций нижних дыхательных путей может улучшить

качество оказания медицинской помощи и снизить частоту неоправданного назначения антибактериальных препаратов и, соответственно, затраты на проведение терапии.

Литература

1. Roche N., Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat* 2004; 54(13): 1408-13.
2. Anto J. M., Vermeire P., Vestbo J., Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17:982-94.
3. Fact Sheet WHO/315 November 2006 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
4. Celli BR, MacNee W et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
5. 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;157:1418-22.
6. Connors A.F.Jr, Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risk of treatment). *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: 959-67.
7. Donaldson G. C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J. A. The relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
8. Seneff M. G., Wagner D. P., Wagner R. P., et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274: 1852-7.
9. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59 (Suppl.1): 1-232 .
10. Синопальников А. И., Романовских А. Г. Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum. Пульмонология*; 2006; т.8; 1.
11. Anthonisen N. R., Manfreda J., Warren C. P., et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute, update 2004. www.goldcopd.com.
13. Sethi S. Bacteria in exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Phenomenon or Epiphenomenon? *The Proceedings of the American Thoracic Society* 2004; 1: 109-14.
14. Чучалин А. Г. Клинические рекомендации по лечению больных хронической обструктивной болезнью легких, Москва, 2002.
15. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Под. Ред. Акад. РАМН А. Г. Чучалина, Атмосфера 2003 г.
16. 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.
17. Fagon J-Y., Chastre J., Trouillet J-L., et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1004-8
18. Soler N., Torres A., Ewig S., et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1498-505.
19. Pela R., Marchesani F., Agostinelli C., et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 262-7.
20. Eller J., Ede A., Schaberg T., et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542-8.
21. Miravittles M. et al. Relationship Between Bacterial Flora in Sputum and Functional Impairment in Patients With Acute Exacerbations of COPD. *Chest*. 1999;116: 40-46.
22. Sethi S., Murphy T.F. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 2000: a State-of-the-Art Review. *Clinical Microbiology Reviews* 2001; 14(2): 336-63.
23. Касимцева С.А. Значение микоплазменной и хламидийной инфекции у больных бронхообструктивными заболеваниями. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва — 2005 г.
24. F. Blasi, S. Centanni, and L. Allegra Chlamydia pneumoniae: crossing the barriers? *Eur. Respir. J.*, April 1, 2004; 23(4): 499-500.
25. Seemungal T A R, Wedzicha J A, MacCallum P K, Johnston S L, Lambert P A, Blasi F, Allegra L, Damato S, Raccanelli R, Cosentini R, Tarsia P, and Centanni S. Chlamydia pneumoniae and COPD exacerbation *Thorax*, December 1, 2002; 57(12): 1087-1089.
26. von Hertzen L, AlakKrrppK H, Koskinen R et al. Chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Epidemiol Infect* 1997; 118: 155-64.
27. Duan Z, Liu S, Wang B et al. Chlamydia pneumoniae infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2001; 24(4): 208-11.
28. Lieberman D, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z et al. Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 250 hospitalizations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20(10): 698-704.
29. Гучев И. А. Хламидийные инфекции. Возможности антибактериальной терапии. *Consilium Med. Инфекции и антимикробная химиотерапия*. 2005г; т.11; 3.
30. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Романовских А. Г., Рачина С.А. Инфекционное обострение ХОБЛ: Практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике. Москва, 2005 г. 37.
31. Sethi S., Evans N., Grant V.J.B., et al. Acquisition of a new bacterial strain and occurrence of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 465-71.
32. Sethi S, Evans N, Bryndon J. B. et al. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002; 347: 7: 465-47.
33. Privitera A, Licciardello L, Giannino V, Agodi A, Rappazzo G, Nicoletti G, Stefani S. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of Haemophilus parainfluenzae from chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur J Epidemiol*. 1998 Jun;14(4): 405-12.
34. Adler K., Hendley D., Davis G. Bacteria associated with obstructive pulmonary disease elaborate extracellular products that stimulate mucin secretion by explants of guinea pig airway. *Am J Pathol* 1986; 125: 501-14.
35. Wilson R., Cole P. The effect of bacterial products on ciliary function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 49-53.
36. Read R., Wilson R., Rutman A., et al. Interaction of nontypable Haemophilus influenzae with human respiratory mucosa in vitro. *J Infect Dis* 1991; 163: 549-58.
37. Stockley R.A., O'Brien C., Pye A., et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638-45.

Полный список литературы см. на сайте urmj.ru