

УДК: 616.2-022

Факторы риска, способствующие тяжелому течению и прогрессированию внегоспитальной пневмонии
О.С.Бильченко, Т.С.Оспанова, Т.Ю.Химич, О.В.Веремееенко, Е.А.Красовская,
Е.А.Манченко

*Харьковский национальный медицинский университет (Харьков, Украина)
oksveremeenko@gmail.com*

Обследовано 36 больных (19 мужчин и 17 женщин) внегоспитальной пневмонией (ВП) в возрасте от 18 до 82 лет с состоянием средней тяжести у большинства из них. Большинство пациентов диагноз ВП был установлен на догоспитальном этапе, и они уже прошли антибактериальную терапию. Почти все жаловались на кашель с мокротой, одышку при нагрузке, повышенную до 38–39°C температуру тела. Основное количество пациентов имело вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем). В результате исследования у них было выявлено также наличие вируса герпеса 1-го, 2-го типа, обнаружены хроническая персистирующая инфекция, изменение состояния иммунологического гомеостаза, наличие клеточного иммунодефицита. Заболевание особенно тяжело протекало у пожилых пациентов с сопутствующей патологией, такой как сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь, ожирение. Таким образом, тяжесть состояния зависит от возраста и модифицирующих факторов. К ним следует отнести вредные привычки, позднюю обращаемость, тяжелый социальный статус, сопутствующие патологии различной этиологии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, этиология, факторы риска, сопутствующая патология.

Фактори ризику, які спричиняють тяжкий перебіг і прогресування позалікарняної пневмонії
О.С.Більченко, Т.С.Оспанова, Т.Ю.Хімич, О.В.Веремєєнко, К.О.Красовська,
Є.О.Манченко

Обстежено 36 хворих (19 чоловіків і 17 жінок) на позалікарняну пневмонію (ВП) у віці від 18 до 82 років зі станом середньої тяжкості у більшості з них. Більшій частині пацієнтів діагноз ВП було встановлено на догоспітальному етапі, і вони вже проходили антибактеріальну терапію. Майже всі скаржилися на кашель з мокротою, задишку при навантаженні, підвищену до 38–39°C температуру тіла. Основна кількість пацієнтів мала шкідливі звички (куріння, зловживання алкоголем). У результаті дослідження у них було виявлено також наявність вірусу герпесу 1-го, 2-го типу, виявлені хронічна персистуюча інфекція, зміна стану імунологічного гомеостазу, наявність клітинного імунодефіциту. Захворювання мало особливо тяжкий перебіг у літніх пацієнтів із супутньою патологією, такою як цукровий діабет, серцева недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, ожиріння. Таким чином, тяжкість стану залежить від віку і модифікуючих факторів. До них слід віднести шкідливі звички, пізні звернення, несприятливий соціальний статус, супутні патології різної етіології.

Ключові слова: позалікарняна пневмонія, етіологія, фактори ризику, супутня патологія.

Risk factors that contribute to the severe course and progression of community-acquired pneumonia
O.S.Bilchenko, T.S.Ospanova, T.Yu.Khimich, O.V.Veremeyenko, Ye.A.Krasovskaya,
Ye.A.Manchenko

There have been examined 36 patients (19 men and 17 women) with community-acquired pneumonia aged 18 to 82 years with a moderate state in most of them. For most patients, the diagnosis of community-acquired pneumonia was established at the prehospital stage and antibacterial therapy was already administered. Almost all of them suffered from cough with phlegm, exercise dyspnea, elevated to 38–39°C body temperature. The majority of patients had bad habits (smoking, alcohol abuse). As a result of the study, they also showed the presence of the herpes virus of type 1 and type 2, there were found chronic persistent infection, changes in the state of immunological homeostasis, presence of cellular immunodeficiency. The disease was especially severe in elderly patients with concomitant pathology, such as diabetes mellitus, heart

failure, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, obesity. Thus, the severity of the state depends on the age and modifying factors. They include bad habits, late access to a doctor, unfavorable social status, concomitant pathologies of various etiologies.

Key words: *community-acquired pneumonia, etiology, risk factors, concomitant pathology.*

Введение

В развитых странах мира внебольничная пневмония (ВП) отличается тяжелым течением и является весомой причиной заболеваемости и смертности среди взрослого населения. В Европе ВП занимает ведущее место среди причин смерти от инфекционных заболеваний, максимальный процент случаев смерти при этом отмечается у пациентов старше 65 лет (Чучалин, 2005).

В 2010 году ВП стала одной из основных причин смерти во всем мире, уступая лишь ишемической болезни сердца, инсульту и хроническому обструктивному заболеванию легких (ХОЗЛ) (Kumarasamy et al., 2010).

Расходы здравоохранения в Европе на лечение, госпитализацию и потерянные рабочие дни оценивают примерно в 10 млрд. евро в год.

Пневмонии составляют 25% от всех инфекционных заболеваний. У 30–40 % больных этиология ВП не известна и идентификация возбудителей в большинстве случаев безуспешна. Вследствие малоэффективной терапии 30% заболеваний пневмонией заканчиваются осложнениями, 5% имеют затяжной характер (Brown, 2012).

Ежегодная заболеваемость ВП у взрослых составляет от 1,07 до 1,2 случаев на 1000 человек (Woodhead, 2002). Мужчины болеют чаще женщин (Gutierrez et al., 2006).

Знание этиологии, несомненно, имеет огромное значение при выборе эмпирической терапии ВП.

Целью данной работы явилась изучение тяжести течения болезни у 36 больных внегоспитальной пневмонией.

Объекты и методы исследования

Из 36 больных внегоспитальной пневмонией 20 были доставлены МСП, 11 пациентов были направлены ЦРБ, 5 обратились за помощью самостоятельно. На первый день болезни за медицинской помощью обратился лишь 1 пациент, на третий день болезни – 5 человек, и 7 человек обратились лишь спустя 3 недели.

У подавляющего большинства пациентов диагноз ВП был установлен на догоспитальном этапе, и им уже проводилась антибактериальная терапия.

Средний возраст пациентов колебался от 18 до 82 лет и составлял 56 ± 12 лет. Из них мужчин и женщин было равное количество (19 и 17 соответственно).

В клинике доминировали жалобы на кашель с мокротой, одышку при нагрузке, повышение температуры тела до 38–39°C.

У большинства пациентов общее состояние было средней тяжести. Отмечалась бледность кожных покровов, акроцианоз. Аускультативно на фоне ослабленного везикулярного дыхания определялись влажные хрипы, крепитация. В 10% случаев физикальные изменения в легких отсутствовали.

23 пациента курили и злоупотребляли алкоголем.

У подавляющего числа больных (32 пациента) констатирована сопутствующая патология: сердечная недостаточность, ХОЗЛ, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение.

Рентгенологически у пациентов превалировала картина правосторонней пневмонии (19 человек), левосторонняя у 7 пациентов и двусторонняя у 10 пациентов.

Результаты и обсуждение

Из всего числа пациентов только лишь у 5 удалось выделить возбудителя традиционным методом (бактериологический посев мокроты), у 5 пациентов удалось выявить возбудителя путем ПЦР к микоплазме и хламидиям, поэтому у остальных больных этиологию определяли путем выявления модифицирующих факторов.

«Модифицирующими» факторами, влияющими на риск появления *Streptococcus pneumoniae*, являются: возраст пациентов более 65 лет, терапия β-лактамами, хронический алкоголизм, иммунодефицитные состояния/заболевания, множественные сопутствующие заболевания

внутренних органов, влияющие на риск развития гемофильной палочки: наличие ХОЗЛ, сердечной недостаточности, часто у курильщиков, у лиц пожилого возраста, после неосложненных операций, рентгенологически выявляются очагово-пятнистые затемнения, отсутствует эффект от пенициллинов; влияющие на появление грамотрицательных энтеробактерий: обитатели домов престарелых – застойная сердечная недостаточность, ХОЗЛ, множественные сопутствующие заболевания внутренних органов, проводимая антибактериальная терапия (Новиков, 2000; Kanwar et al., 2007; Torres et al., 2013).

Несмотря на широкий спектр диагностических тестов, точная идентификация возбудителей ВП по-прежнему остается значимой проблемой как для врачей-клиницистов, так и для микробиологов. Установить этиологический диагноз заболевания, по данным разных авторов, не представляется возможным в 40–60 % случаев. Особенно большие трудности при микробиологической верификации ВП возникают у лиц старших возрастных групп. Так, в исследовании V.Karlan et al. (2002) у больных старше 64 лет, госпитализированных по поводу ВП, этиологический диагноз не был установлен в >70% случаев. Этиология пневмонии хорошо документирована в развитых странах (Европа, Северная Америка, Япония, Австралия), содержит около 10 видов бактерий, регулярно идентифицированных как патогены у иммунокомпетентных пациентов. В обзоре 41 европейских исследований было установлено, что пневмококк был, безусловно, наиболее распространенной бактериальной причиной ВП, а также встречались *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp. и *Haemophilus influenzae*. В Азии ВП стала причиной почти 1 млн. смертей среди взрослого населения в год. Многие из этих случаев смерти происходили у пожилых людей, но большое количество смертных случаев от пневмонии (160 000) отмечалось среди лиц в возрасте 15–59 лет. Однако ВП у взрослых в странах Азии изучалась очень плохо до сегодняшнего момента (El-Solh et al., 2001).

Инфицирование нетипичными бактериями (*Mycoplasma*, *Chlamydia* и *Legionella* spp.) можно ретроспективно оценить серологически (Sorena et al., 2007). Интерпретация ПЦР осложняется из-за контаминации ротоглотки и побочных эффектов. Тестирование антигена в моче широко используется для двух организмов: *Streptococcus pneumoniae*, где тест хорошо работает у взрослых, и *Legionella pneumophila*, где тест является специфическим и результаты получают гораздо быстрее, чем при посеве культуры.

S. pneumoniae является одним из ведущих возбудителей ВП в Азии (13,3%). Уровень *S. pneumoniae* достигал 24% в Японии, 14% в Южной Корее и на Тайване, 12% на Филиппинах, 8–9 % в Таиланде, Китае и Индии, и 4–5 % в Малайзии и Сингапуре.

Общий показатель *H. influenzae* для Азии составил 6,9% и варьировал между азиатскими странами. Самые высокие показатели были на Филиппинах (19%), далее следуют Япония (10%) и Китай (9%).

Самые низкие показатели были найдены в Индии и Южной Корее (около 1%). На Филиппинах *H. influenzae* был обнаружен чаще, чем пневмококк. Микоплазмы пневмонии и хламидии были выявлены в 8,3% и 6,9% случаев от общего числа госпитализированных больных соответственно, *Legionella* spp. – в 3,0%. Грамотрицательные бактерии были выявлены в 13,0% госпитализированных больных.

Самый низкий уровень отмечался в Восточной Азии, большее число возбудителей наблюдалось в Юго-Восточной Азии и Индии. *Klebsiella pneumoniae* (6,3%) выделялась в основном из мокроты. На северо-востоке Таиланда *Burkholderia pseudomallei* был самым распространенным патогеном (15% на 367 случаев). Исследования пациентов с ВП в Малайзии и Сингапуре определяли *B. pseudomallei* в 1–2 % случаев, хотя доля была значительно выше среди пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии в Сингапуре (9,2%). *Staphylococcus aureus* выделены у 4,0% пациентов, с повышением до 5,1% у больных с тяжелой ВП. *Moraxella catarrhalis* был выделен у 1% госпитализированных пациентов (Song et al., 2011; Jean, Hsueh, 2011).

Исходя из клинических данных, все пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 25 человек с сопутствующей патологией и пожилым возрастом, во 2 группу – 11 человек. В клиническом анализе крови, как в первой, так и во второй группе, имел место лейкоцитоз до $20,32 \times 10^9/\text{л}$.

Наряду с общеклиническими методами исследования, мы определяли этиологию возбудителя путем бактериального посева мокроты, а также с помощью «модифицирующих»

факторов, определяли внутриклеточные инфекции с помощью ПЦР (микоплазма, хламидии), цитомегаловирус (CMV) IgG, М, герпесвирус 1, 2 IgG и М, исследовали иммунограмму.

Проведенный корреляционный анализ дает нам возможность выделить сильную связь между лейкоцитозом во 2 группе больных и цитомегаловирусом, слабую связь с герпесвирусом. CD 4 имеет сильную корреляционную связь с цитомегаловирусом, слабую с герпесвирусом.

На основании полученных данных, нами были сделаны следующие выводы.

У больных ВП с тяжёлым течением выявлено не менее 4-х факторов риска. К ним относятся: вредные привычки, тяжелый социальный статус, поздняя обращаемость, отсутствие лечения на догоспитальном этапе, сопутствующая патология, и прежде всего сахарный диабет, ХОЗЛ, сердечная недостаточность.

Повышение уровня IgG к CMV у больных с ВП свидетельствует о хронической персистенции указанной инфекции. Длительное вирусоносительство является одним из факторов подавления клеточного иммунитета.

Выявлена четкая зависимость тяжести течения ВП от состояния иммунологического гомеостаза при персистенции герпетической инфекции.

При наличии клеточного иммунодефицита у больных ВП существует связь между иммунодефицитом и возбудителем заболевания, с большей долей вероятности он обусловлен пневмококком, энтеробактериями, гемофильной палочкой.

Изменения в иммунном статусе и реактивности макроорганизма приводят к изменению тяжести и появлению малосимптомных форм заболевания, росту атипично протекающих пневмоний. Иммунодефицит резко повышает риск развития оппортунистической инфекции. Типичные возбудители этой пневмонии – синегнойная палочка, семейство энтеробактера, кишечная палочка, клебсиелла, *Serratia marcescens*. Весьма часто пневмонию у этих больных вызывают Гр-бактерии, протозойная инфекция, грибы, хламидия, легионелла и цитомегаловирус, вирус простого герпеса. Гр-пневмония, как правило, является результатом аспирации ротоглоточной инфекции. Рост числа таких пневмоний обусловлен прогрессом в лечении очень тяжелых больных и удлинением сроков их жизни; использованием антибиотиков широкого спектра действия и неоправданными госпитализациями.

В обследуемой группе пациентов при наличии клинических признаков тяжелого течения пневмонии обращал на себя внимание нормальный уровень лейкоцитов – $5,2 \pm 1,25$, что косвенно может указывать на иммунодефицитное состояние. При изучении общего иммунного статуса у больных на фоне нормального уровня СДЗ ($67,14 \pm 11,11$ %) и общего числа лимфоцитов ($30,27 \pm 17,07$ %) отмечен дисбаланс в иммунорегуляторном звене за счет снижения числа СД4 до $34 \pm 0,5$ % и повышения количества СД8 до $30,5 \pm 5,50$; выявлено угнетение факторов неспецифической защиты: количество фагоцитирующих нейтрофилов снижалось до $38,5 \pm 5,5$ %, фагоцитарное число находилось в пределах 0,5 до 0,8, активность НСТ-теста спонтанного составляла 18%, что может указывать на функциональную несостоятельность фагоцитов; уровень комплемента имел тенденцию к снижению – $39,10 \pm 0,25$. Показатели гуморального иммунитета находились в пределах нормальных величин. Обращало на себя внимание повышение уровня лимфоцитотоксических лимфоцитов, что может указывать на хроническую персистенцию вирусов.

Выявленные изменения в иммунном статусе указывают на наличие иммунодефицита в клеточном звене и факторах неспецифической защиты.

При исследовании антител к вирусам простого герпеса и цитомегаловируса у всех больных отмечалось повышение уровня IgG к данным патогенам. К вирусу простого герпеса – до $84 \pm 2,78$ и к цитомегаловирусу – до $102 \pm 0,64$, что свидетельствует о хронической персистенции данных патогенов.

В связи с зависимостью частоты выявления различных возбудителей ВП от факторов риска, изучение последних играет значительную роль в выборе стратегии эмпирической терапии ВП. К факторам риска относятся: отсутствие лечения на догоспитальном этапе, поздняя обращаемость, вредные привычки, тяжелый социальный статус, наличие сопутствующей патологии (хронический алкоголизм, хроническое обструктивное заболевание легких, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания сосудов головного мозга, сахарный диабет, болезнь Паркинсона, ВИЧ-инфекция, эпилепсия, слабоумие и др.). Каждые последующие 10 лет жизни больного количество факторов риска увеличивается. К ранним факторам риска неэффективности антибактериальной терапии ВП

следует отнести мультилобарную инфильтрацию легких, а также грамтрицательную бактериальную инфекцию, как этиологический фактор.

Список литературы

- Новиков В.Е. Внебольничные пневмонии // Consilium medicum. – 2000. – Т.2, №10. – С. 396–400.
/Nonikov V.Ye. Vnebol'nichnyye pnevmonii // Consilium medicum. – 2000. – Т.2, no. 10. – S. 396–400./
- Чучалин А.Е. Клинические рекомендации. Пульмонология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 225с.
/Chuchalin A.Ye. Klinicheskiye rekomendatsii. Pul'monologiya. – M.: GEOTAR-Media, 2005. – 225s./
- Brown J.S. Community-acquired pneumonia // Clin. Med. – 2012. – Vol.12 (6). – P. 538–643.
- El-Solh A.A., Ramadan F., Sikka P., Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol.163, no. 3. – P. 645–651.
- Gutierrez E., Masia M., Mirete C. et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens // Infect. – 2006. – Vol.53 (3). – P. 166–174.
- Jean S.S., Hsueh P.R. High burden of antimicrobial resistance in Asia // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2011. – Vol.37. – P. 291–295.
- Kanwar M., Brar N., Khatib R. et al. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule // Chest. – 2007. – Vol.131 (6). – P. 1865–1869.
- Kaplan V., Angus D.C., Griffin M.E. et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: Age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol.165. – P. 766–772.
- Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R. et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study // Lancet Infect. Dis. – 2010. – Vol.10. – P. 597–602.
- Song J.H., Thamlikitkul V., Hsueh P.R. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia amongst adults in the Asia-Pacific region // Int. J. Antimicrob Agents. – 2011. – Vol.38. – P. 108–117.
- Sopena N., Pedro-Botet L., Mateu L. et al. Community-acquired legionella pneumonia in elderly patients // J. Am. Geriatr. Soc. – 2007. – Vol.55 (1). – P. 114–119.
- Torres A., Peetermans W.E., Viegi G. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review // Thorax. – 2013. – Vol.68 (11). – P. 1057–1065.
- Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns // Eur. Respir. J. Suppl. – 2002. – Vol.36. – P. 20–27.

Представлено: О.П.Білозоров / Presented by: A.P.Belozorov

Рецензент: Є.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky

Подано до редакції / Received: 04.04.2017