

## Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования

И.А. Захаренков<sup>1,2</sup>, С.А. Рачина<sup>3</sup>, Н.Н. Дехнич<sup>4</sup>, Р.С. Козлов<sup>2,4</sup>, А.И. Синопальников<sup>5</sup>, Н.В. Иванчик<sup>4</sup>, С.Б. Яцышина<sup>6</sup>, М.А. Елькина<sup>6</sup>, М.В. Архипенко<sup>7</sup>, С.А. Гордеева<sup>8</sup>, М.С. Лебедева<sup>9</sup>, У.С. Портнягина<sup>10</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Брянская городская больница №1», Брянск, Россия;

<sup>2</sup>Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

<sup>8</sup>ГБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина», Мурманск, Россия;

<sup>9</sup>«Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, поселок Песочный, Россия;

<sup>10</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия

### Резюме

**Цель** – изучить структуру возбудителей тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП) у взрослых больных в Российской Федерации (РФ). ТВП относится к заболеваниям с высокой летальностью и отличается значимым социально-экономическим бременем для общества. Адекватная эмпирическая антибактериальная терапия должна основываться на знании спектра ключевых возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование, выполнявшееся в многопрофильных стационарах 6 городов РФ в 2014–2018 гг., включались взрослые пациенты с подтвержденным диагнозом ТВП. Для верификации этиологии культуральным методом исследовались кровь, респираторные образцы (мокрота, эндотрахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж), аутопсийные образцы у умерших пациентов; использовались экспресс-тесты для выявления антигенурии (*L. pneumophila* серогруппа 1 и *S. pneumoniae*). «Атипичные» бактериальные патогены (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*) и респираторные вирусы (вирусы гриппа А и В, парагриппа, риновирус, метапневмовирус человека и др.) выявлялись методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью коммерческих тестов.

**Результаты.** Всего в исследование включено 109 пациентов (мужчин – 60,6%, средний возраст 50,8±18,0 лет) с ТВП. Этиологически значимые возбудители ТВП обнаружены в 65,1% случаев; наиболее часто выявлялись *S. pneumoniae*, риновирусы, *S. aureus* и *K. pneumoniae* (43,7, 15,5, 14,1 и 11,3% пациентов с положительными результатами микробиологического исследования соответственно). Бактериemia выявлена в 14,6% случаев, *S. pneumoniae* являясь наиболее часто идентифицируемым патогеном. Два и более возбудителя ТВП выявлены в 36,6% случаев. Среди комбинаций превалировало сочетание бактериальных возбудителей (чаще всего *S. pneumoniae* с *S. aureus* или/и *Enterobacterales*) – 57,7%; ассоциации бактериальных возбудителей и вирусов выявлены у 38,5% пациентов, в 1 случае выявлена ко-инфекция двумя респираторными вирусами.

**Заключение.** В структуре этиологии ТВП у госпитализированных взрослых больных преобладал *S. pneumoniae*. Следует отметить высокую частоту выявления респираторных вирусов (преимущественно риновирус и вирусы гриппа) как в ассоциации с бактериальными возбудителями, так и в монокультуре.

**Ключевые слова:** тяжелая внебольничная пневмония, этиология, микробиологическая диагностика.

Для цитирования: Захаренков И.А., Рачина С.А., Дехнич Н.Н. и др. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (1): 36–42. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000491

## Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults: results of the first Russian multicenter study

I.A. Zakharenkov<sup>1,2</sup>, S.A. Rachina<sup>3</sup>, N.N. Dekhnic<sup>4</sup>, R.S. Kozlov<sup>2,4</sup>, A.I. Sinopalnikov<sup>5</sup>, N.V. Ivanchik<sup>4</sup>, S.B. Yatsyshina<sup>6</sup>, M.A. Elkina<sup>6</sup>, M.V. Archipenko<sup>7</sup>, S.A. Gordeeva<sup>8</sup>, M.S. Lebedeva<sup>9</sup>, U.S. Portnyagina<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Bryansk city hospital №1, Bryansk, Russia;

<sup>2</sup>The Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia;

<sup>3</sup>RUDN University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

<sup>5</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar, Russia;

<sup>8</sup>P.A. Bayandin Murmansk State Regional Clinical Hospital, Murmansk, Russia;

<sup>9</sup>State Budgetary Healthcare Institution «Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological)», Saint-Petersburg, Russia;

<sup>10</sup>M.K. Ammosov Federal North-Eastern University, Yakutsk, Russia

**Aim:** to study the etiology of severe community-acquired pneumonia (SCAP) in adults in Russian Federation. SCAP is distinguished by high mortality and socio-economic burden. Both etiology and antimicrobial resistance are essential for appropriate antibiotic choice.

**Materials and methods.** A prospective cohort study recruited adults with confirmed diagnosis of SCAP admitted to multi-word hospitals of six Russian cities in 2014–2018. Etiology was confirmed by routine culture of blood, respiratory (sputum, endotracheal aspirate or bronchoalveolar lavage) and when appropriate, autopsy samples, urinary antigen tests (*L. pneumophila* serogroup 1, *S. pneumoniae*);

real-time PCR for identification of "atypical" bacterial pathogens (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila*) and respiratory viruses (influenza viruses A and B, parainfluenza, human metapneumovirus, etc.) was applied.

**Results.** Altogether 109 patients (60.6% male; mean age 50.8±18.0 years old) with SCAP were enrolled. Etiological agent was identified in 65.1% of patients, *S. pneumoniae*, rhinovirus, *S. aureus* and *K. pneumoniae* were the most commonly isolated pathogens (found in 43.7, 15.5, 14.1 and 11.3% of patients with positive results of microbiological investigations, respectively). Bacteremia was seen in 14.6% of patients and most commonly associated with *S. pneumoniae*. Co-infection with 2 or more causative agents was revealed in 36.6% of cases. Combination of bacterial pathogens (mainly *S. pneumoniae* with *S. aureus* or/and *Enterobacterales*) prevailed – 57.7% of cases; associations of bacteria and viruses were identified in 38.5% of patients, different viruses – in one case.

**Conclusion.** *S. pneumoniae* was the most common pathogen in adults with SCAP. A high rate of respiratory viruses (mainly rhinovirus and influenza viruses) identification both as mixt infection with bacteria and mono-infection should be taken into account.

*Keywords:* severe community-acquired pneumonia, etiology, microbiological diagnostics.

*For citation:* Zakharenkov I.A., Rachina S.A., Dekhnich N.N., et al. Etiology of severe community-acquired pneumonia in adults: results of the first Russian multicenter study. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (1): 36–42. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000491

АМТ – антимикробная терапия  
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж  
ВП – внебольничная пневмония  
КОЕ – колониеобразующие единицы  
НДП – нижние дыхательные пути  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РФ – Российская Федерация  
ТВП – тяжелая внебольничная пневмония  
ЭТА – эндотрахеальный аспират  
PORT – шкала Pneumonia Outcomes Research Team

Внебольничная пневмония (ВП) рассматривается как одно из наиболее частых острых инфекционных заболеваний в мире у взрослых. Заболеваемость ВП в России в 2017 г. составила 412,3 на 100 тыс. населения [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, инфекции нижних дыхательных путей (НДП), включая пневмонию, занимают 3-е место среди всех причин смерти, уступая лишь ишемической болезни сердца и острому нарушению мозгового кровообращения [3].

Среди госпитализированных больных ВП частота тяжелого течения заболевания составляет от 6,6 до 16,7% [4, 5].

#### Сведения об авторах:

*Рачина Светлана Александровна* – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева ФГАОУ ВО «РУДН», ORCID: 0000-0002-3329-7846

*Дехнич Наталья Николаевна* – к.м.н., доцент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6144-3919

*Козлов Роман Сергеевич* – член-корр. РАН, д.м.н., проф., ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8728-1113

*Синопальников Александр Игоревич* – д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-1990-2042

*Иванчик Натали Владимировна* – к.м.н., н. с. НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9392-0732

*Яцвишина Светлана Борисовна* – к.б.н, с.н.с., руководитель референс-центра по мониторингу за возбудителями инфекций верхних и нижних дыхательных путей ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0003-4737-941X

*Елькина Мария Александровна* – м.н.с. ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

*Архипенко Марина Владимировна* – врач клинико-диагностической лаб. ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края

*Гордеева Светлана Александровна* – зав. централизованной многофункциональной лаб. ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П.А. Баяндина»

*Лебедева Марина Сергеевна* – врач-клинический фармаколог Санкт-Петербургского клинического научно-практического центра специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

*Портнягина Ульяна Семеновна* – к.м.н., доцент каф. внутренних болезней и общеврачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

Тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) отличается быстрым прогрессированием симптомов, частыми осложнениями и высокой летальностью [6].

Знание спектра ключевых возбудителей лежит в основе рациональной эмпирической антимикробной терапии (АМТ). При ТВП адекватная стартовая АМТ является одним из немногих факторов, улучшающих прогноз [6, 7]. Несмотря на расширение возможностей по идентификации респираторных патогенов (в том числе трудно-/некультивируемых возбудителей), исследования этиологии ТВП в Российской Федерации (РФ) остаются единичными.

**Цель** исследования – изучение структуры возбудителей ТВП у взрослых, госпитализированных в многопрофильные стационары РФ, с использованием различных методов микробиологической диагностики.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе лечебных учреждений 6 городов России: Краснодар, Москва, Мурманск, Новосибирск, Смоленск и Якутск.

В исследование проспективно включались взрослые пациенты с установленным с помощью рутинных методов клиническим диагнозом ТВП при условии наличия письменного информированного согласия на участие в исследовании, отсутствия системной АМТ по поводу данного эпизода пневмонии (допускалось введение 1 дозы антибиотика или включение в исследование больных с задокументированной неэффективностью предшествующей АМТ).

Критерии исключения: беременность, лактация, верифицированная ВИЧ-инфекция, недавняя лучевая и химиотерапия по поводу злокачественных новообразований, прием цитостатиков и системных глюкокортикостероидов (преднизолон в дозе ≥10 мг/сут или его эквиваленты), наличие саркоидоза, туберкулеза легких.

#### Контактная информация:

*Захаренков Иван Алексеевич* – врач-анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ «БГБ №1», координатор исследований Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, тел.: 8(910)725-02-79, e-mail: Ivan.Zaharenkov@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0001-6577-4849

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование этиологии ТВП в РФ**

Центр	Число пациентов		Возраст, лет	Мужчин, %	Осложненная ВП, %	Сопутствующие заболевания, %	Летальность, %	PORT, баллы
	n	%						
1	36	33,0	53,8±19,7	47,2	83,3	91,7	27,8	88,6±41,0
2	46	42,2	46,15±17,4	73,9	89,1	56,5	21,7	66,0±35,5
3	4	3,7	43,5±6,7	75,0	100	100	0	58,5±4,2
4	11	10,1	59,1±18,0	45,5	100	100	18,2	97,3±34,2
5	2	1,8	37,0±2,8	50,0	100	100	50,0	72,0±18,4
6	10	9,2	57,4±12,35	60,0	100	70,0	20,0	82,4±29,5
Всего	109	100	50,8±18,0	60,6	89,9	76,2	22,9	78,0±37,5

У всех пациентов в течение 12 ч с момента поступления в стационар и до назначения системной АМТ собирались респираторный образец из НДП – свободно отделяемая или индуцированная мокрота, или эндотрахеальный аспират (ЭТА), или бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) для бактериологического исследования и исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР; в случае невозможности получения образца из НДП методом ПЦР исследовался комбинированный назо- и орофарингеальный мазок), два образца венозной крови из разных периферических вен для бактериологического исследования, образец мочи для проведения быстрых тестов у постели больного с целью выявления растворимых антигенов *Legionella (L.) pneumophila* серогруппы 1 и *Streptococcus (S.) pneumoniae*.

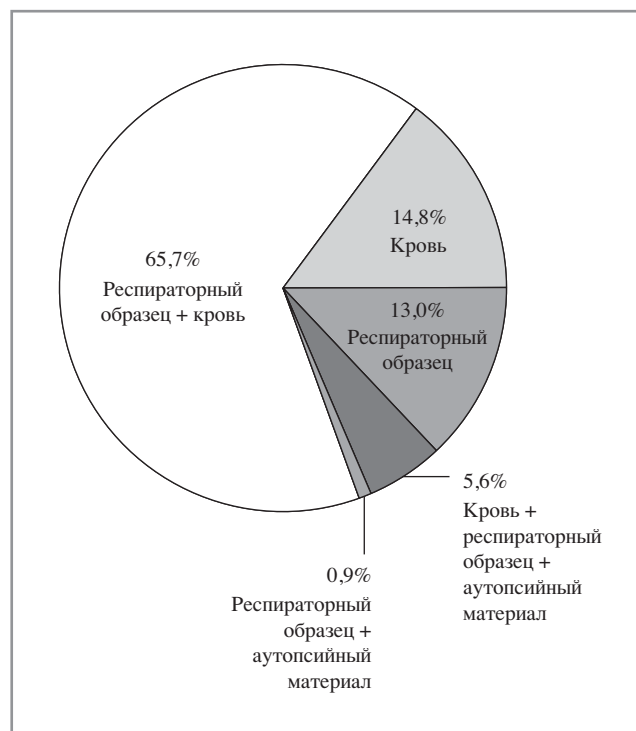
В случае фатальной ВП и при выполнении патологоанатомического исследования в течение 12 ч с момента смерти исследовались аутопаты легочной ткани и кровь из крупных сосудов и полости сердца (культуральным методом).

Культивирование и идентификация аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов проводились в соответствии со стандартными методами и процедурами, принятыми в лабораториях центров-участников. Культурально исследовались только те образцы мокроты, которые соответствовали критериям качества [8]. Бактериологическое исследование респираторных образцов включало определение числа колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл.

Этиологическая верификация *Mycoplasma (M.) pneumoniae*, *Chlamydomphila (C.) pneumoniae*, *L. pneumophila* и респираторных вирусов осуществлялась методом ПЦР в режиме реального времени. Использовали наборы, выявляющие нуклеиновые кислоты основных респираторных вирусов и бактерий (АмплиСенс, ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, Россия): «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», «АмплиСенс® *Legionella pneumophila*-FL», «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydomphila pneumoniae* «АмплиСенс® *Influenza virus A/B-FL*», «АмплиСенс® *Influenza virus A/H1-swine-FL*».

Экспресс-тесты на выявление растворимых антигенов *S. pneumoniae* и *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче выполнялись с использованием коммерческих наборов BinaxNOW® *S. pneumoniae* и BinaxNOW® *Legionella* (AlereScarborough, Inc. США).

Этиологический диагноз считался установленным при выявлении клинически значимых возбудителей культуральным методом в крови и положительных экспресс-тестах на пневмококковую и легионеллезную антигенурию, вероятным – при обнаружении в качественном образце мокроты, ЭТА, БАЛ, аутопсийных образцах «типичных» бактериальных возбудителей при культуральном исследовании (из БАЛ в количестве  $\geq 10^4$  КОЕ/мл), респираторных вирусов и «атипичных» бактериальных возбудителей методом ПЦР. «Атипичные» бактериальные возбудители и респираторные

**Рис. 1. Структура образцов для культурального исследования у пациентов с ТВП в многопрофильных стационарах РФ (n=108).****Таблица 2. Структура микроорганизмов, выявленных с помощью ПЦР у больных ТВП в РФ**

Микроорганизм	Образец из НДП (n=26)		Комбинированный мазок (n=6)	
	n	%	n	%
Риновирус	11	42,3	1	16,7
Вирусы гриппа	7	26,9	2	33,3
Метапневмовирус	3	11,5	1	16,7
<i>M. pneumoniae</i>	–	–	1	16,7
РС-вирус	1	3,8	–	–
Коронавирус	2	7,7	–	–
Аденовирус	1	3,8	–	–
Вирусы гриппа + РС-вирус	1	3,8	–	–
Риновирус + метапневмовирус	–	–	1	16,7

Примечание. РС-вирус – респираторно-синцитиальный вирус.

вирусы, выявленные в комбинированном назо- и орофарингеальном мазке методом количественной ПЦР, рассматривались как возможные этиологические агенты ТВП.

У каждого пациента, включенного в исследование, регистрировались демографические характеристики, анамнез болезни, сопутствующие заболевания, клинико-рентгенологические и лабораторные признаки ВП, осложнения, исход лечения в стационаре; прогноз на момент включения в исследование оценивался по шкале PORT (Pneumonia Outcomes Research Team).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием свободной программной среды для статистических расчетов и графики R v.3.3.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, выполнялось в виде среднего значения и стандартного квадратического отклонения, признаков, отличающихся от нормального распределения – в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Качественные признаки описывались в виде долей (%) и абсолютных чисел. Для удобства представления результатов городам присваивались номера от 1 до 6 (Краснодар – 1, Москва – 2, Мурманск – 3, Новосибирск – 4, Смоленск – 5, Якутск – 6).

## Результаты

В исследование включено 109 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет, из них 60,6% мужчин; средний возраст составил 50,8±18,0 лет (табл. 1). Хронические сопутствующие заболевания регистрировались у 76,2% пациентов, среди них наиболее распространенными являлись хроническая обструктивная болезнь легких (19,3%), алкоголизм (15,6%) и хроническая сердечная недостаточность (14,7%).

У 4 (3,7%) пациентов в течение предшествующего года был эпизод ВП. Около половины больных (45%) были курящие, либо ранее курили (индекс курильщика в среднем составил 20,1 пачка-лет).

У подавляющего большинства больных (89,9%) отмечалось осложненное течение ТВП. В структуре осложнений доминировала острая дыхательная недостаточность (51,1%), далее следовали параневмонический плеврит (11,9%) и септический шок (7,4%).

АМТ на догоспитальном этапе получали 11 (10,1%) пациентов.

В отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) при поступлении госпитализированы 11,9% больных, еще 44% переведены из отделений терапевтического профиля во время стационарного лечения. Средняя продолжительность госпитализации составила 13,9±11,2 дня, госпитальная летальность – 22,9%.

У 108 (99,1%) больных получены образцы, пригодные для культурального исследования. Наиболее часто исследовалась кровь в сочетании с респираторными образцами из НДП (рис. 1).

Респираторные образцы из НДП исследованы у 92 (84,4%) пациентов, среди них превалировала свободно отделяемая мокрота (65 образцов), далее следовали БАЛ, ЭТА и индуцированная мокрота (12, 10 и 6 образцов соответственно). Частота положительных результатов культурального исследования респираторных образцов составила 37/92 (40,2%).

В структуре микроорганизмов, выделенных при культуральном исследовании образцов из НДП, преобладали *S. pneumoniae* (30,6%),

*Staphylococcus (S.) aureus* (18,4%), *Klebsiella (K.) pneumoniae* (12,2%) и *Haemophilus (H.) influenzae* (8,2%); реже встречались *Escherichia (E.) coli*, *Acinetobacter (A.) baumannii* и *Pseudomonas (P.) aeruginosa* – по 3 случая соответственно.

Микробиологическое исследование образцов крови выполнено у 96 пациентов. Рост этиологически значимых возбудителей выявлен в 14/96 (14,6%) случаев, всего идентифицировано 16 культур. В структуре выделенных микроорганизмов преобладал *S. pneumoniae* – 6/16 (37,5%), далее следовали *K. pneumoniae* – 2/16 (12,5%), *S. aureus* – 2/16 (12,5%), *Staphylococcus haemolyticus* – 2/16 (12,5%), *E. coli* – 2/16 (12,5%); в единичных случаях выделялись *A. baumannii* – 1/16 (6,3%) и *Staphylococcus spp.* – 1/16 (6,3%).

Аутопсийные образцы исследовались у 6 пациентов, возбудители выявлены в 4 случаях, в том числе *S. pneumoniae* (1/4), *E. coli* (1/4), *L. pneumophila* (1/4), ассоциация *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *A. baumannii* (1/4).

Исследование респираторных образцов методом ПЦР проводилось у 101 (92,7%) пациента. Частота положительных результатов при исследовании образцов из НДП составила 26/71 (36,6%), при исследовании комбинированного мазка – 6/30 (20,0%). Структура микроорганизмов, выявленная при исследовании методом ПЦР, представлена в табл. 2.

В ходе выполнения быстрых тестов растворимые антигены *S. pneumoniae* в моче обнаружены у 25 (22,9%), *L. pneumophila* серогруппы 1– у 3 (2,8%) пациентов.

Этиологически значимые возбудители ТВП (установленный и вероятный диагноз) обнаружены у 71 (65,1%) больного, из них у 45 (63,4%) пациентов выявлена монокультура, у 26 (36,6%) – ассоциация возбудителей. Частота встречаемости различных возбудителей представлена на рис. 2.

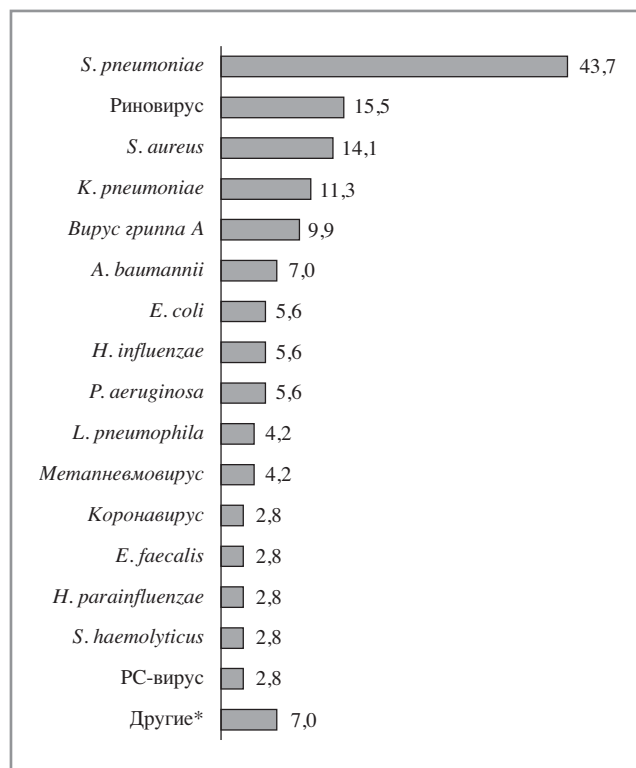


Рис. 2. Частота (в %) идентификации различных возбудителей ТВП в многопрофильных стационарах РФ (n=71).

\**M. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Staphylococcus spp.*, аденовирус, вирус гриппа В.

Примечание. РС-вирус – респираторно-синцитиальный вирус.

*S. pneumoniae*, риновирусы, *S. aureus* и *K. pneumoniae* являлись наиболее часто идентифицируемыми патогенами – выявлялись у 43,7, 15,5, 14,1 и 11,3% пациентов с установленным и вероятным этиологическим диагнозом ТВП соответственно. В случае моноинфекции самыми частыми возбудителями были *S. pneumoniae* – 18/45 (40,0%) и вирус гриппа А – 5/45 (11,1%). Среди комбинаций превалировало сочетание бактериальных возбудителей – 15/26 (57,7%), из них чаще встречались ассоциации *S. pneumoniae* с *S. aureus* и/или энтеробактериями (табл. 3).

Ассоциации бактериальных возбудителей и вирусов выявлены у 10/26 (38,5%) пациентов. У 1 больного идентифицированы одновременно вирус гриппа В и респираторно-синцитиальный вирус.

## Обсуждение

Установление этиологического диагноза у больных ТВП является сложной задачей. Несмотря на существующие методы диагностики, идентифицировать возбудителя заболевания удается лишь примерно в половине случаев [9–12].

Причины высокой частоты неустановленного этиологического диагноза при ВП могут быть различными – невозможность получения материала из НДП, получение клинического материала на фоне АМТ, использование недостаточно чувствительных диагностических тестов, несоблюдение правил и сроков хранения и транспортировки образцов, возможные неинфекционные причины поражения легких (например, аспирационный пневмонит) и др. [11–15].

Настоящее исследование является одним из первых в РФ, в ходе которого изучалась этиология ТВП у взрослых с использованием традиционных методов (культуральное исследование респираторных образцов и крови) в сочетании с исследованиями по обнаружению вирусных и «атипичных» бактериальных агентов ВП с помощью ПЦР и экспресс-тестами на пневмококковую и легионеллезную антигенурию.

Этиологический диагноз удалось установить у 65% пациентов, при этом *S. pneumoniae* являлся наиболее частым возбудителем ТВП как при моно-, так и при ко-инфекции. Далее среди бактериальных возбудителей по частоте встречаемости следовали энтеробактерии и *S. aureus* (см. рис. 2, табл. 3).

В целом эти данные сходны с результатами аналогичных исследований при ТВП в зарубежных странах. В недавнем ретроспективном 7-летнем исследовании, включавшем 391 пациента с ВП, которым требовалась госпитализация в ОРИТ, на долю *S. pneumoniae* в структуре возбудителей приходилось 43,1%, далее следовали энтеробактерии, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus* (20,6, 17,6, 8,2 и 6,8% случаев соответственно) [16]. В другом исследовании, включавшем данные о 1166 пациентах с ТВП, госпитализированных в ОРИТ в странах Европы, *S. pneumoniae* также являлся наиболее часто идентифицируемым патогеном [17].

В то же время следует отметить наметившуюся в ряде стран тенденцию к снижению удельного веса *S. pneumoniae* в общей структуре возбудителей ТВП. Например, в США из 482 больных, госпитализированных в ОРИТ с диагнозом ВП, пневмококк обнаружен только в 8% случаев [2]. В Сингапуре *S. pneumoniae* выделен у 16,3%, а в Корее – у 18,8% пациентов [18, 19]. Возможно, этому способствовало широкое внедрение в клиническую практику вакцинации против пневмококковой инфекции у взрослых и детей.

Частота бактериемии в нашем исследовании составила 14,6% (чаще всего выявлялись пневмококк, стафилококк и энтеробактерии), что также согласуется с результатами аналогичных международных и отечественных исследований.

**Таблица 3. Этиологическая структура ТВП у взрослых в многопрофильных стационарах РФ: моно- и ко-инфекции**

Вид инфекции	Возбудитель	Число больных		
		n	%	
Моноинфекция (n=45)	<i>S. pneumoniae</i>	18	40,0	
	Вирус гриппа А	5	11,1	
	Риновирус	4	8,9	
	<i>S. aureus</i>	3	6,7	
	Метапневмовирус	3	6,7	
	<i>E. coli</i>	2	4,4	
	<i>L. pneumophila</i>	2	4,4	
	Коронавирус	1	2,2	
	<i>E. faecalis</i>	1	2,2	
	<i>H. parainfluenzae</i>	1	2,2	
	<i>S. haemolyticus</i>	1	2,2	
	Респираторно-синцитиальный вирус	1	2,2	
	<i>M. pneumoniae</i>	1	2,2	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	2,2	
Ассоциация бактериальных возбудителей (n=15)	<i>A. baumannii</i> + <i>P. aeruginosa</i>	2	13,3	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	2	13,3	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	6,7	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>	1	6,7	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>A. baumannii</i>	1	6,7	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. parainfluenzae</i>	1	6,7	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>N. meningitidis</i>	1	6,7	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	1	6,7	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>	1	6,7	
	<i>A. baumannii</i> + <i>S. haemolyticus</i>	1	6,7	
	<i>A. baumannii</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	6,7	
	<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>E. faecalis</i>	1	6,7	
	<i>L. pneumophila</i> + <i>Staphylococcus spp.</i>	1	6,7	
	Ассоциация бактериальных возбудителей и вирусов (n=10)	Риновирус + <i>K. pneumoniae</i>	1	10,0
		Риновирус + <i>H. influenzae</i>	1	10,0
		Риновирус + <i>S. aureus</i>	1	10,0
		Вирус гриппа А + <i>K. pneumoniae</i>	1	10,0
Риновирус + <i>P. aeruginosa</i>		1	10,0	
Коронавирус + <i>S. pneumoniae</i>		1	10,0	
Риновирус + <i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1	10,0	
Вирус гриппа А + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		1	10,0	
Риновирус + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		1	10,0	
Риновирус + <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>		1	10,0	
Ассоциация вирусов (n=1)	Вирус гриппа В + респираторно-синцитиальный вирус	1	100,0	

*E. faecalis*, коагулазонегативные стафилококки, *N. meningitidis* и *H. parainfluenzae* обнаруживались в мокроте, соответствующей критериям качества, а результаты культурального исследования коррелировали с данными бактериоскопии, что позволило привести их при представлении общей этиологической структуры ТВП. Однако значение данных микроорганизмов в этиологии ТВП остается сомнительным (выделялись из нестерильного локуса, что не исключает потенциальную контаминацию) и требует дальнейшего изучения.

Доля больных, у которых при исследовании образцов из НДП идентифицированы респираторные вирусы, составила 38,8%. При этом в случае моноинфекции чаще выявлялись вирусы гриппа А, а риновирусы в большинстве случаев встречались в ассоциации с бактериальными возбудителями.

В 5 случаях респираторные вирусы (вирусы гриппа, метапневмовирус, риновирус) выявлялись в комбинированном мазке, что может свидетельствовать о сопутствующей ТВП вирусной инфекции верхних дыхательных путей и их возможном «вкладе» в развитие тяжелого течения пневмонии. Необходимо отметить, что у 1 пациента с данными «находками» был положительным тест на пневмококковую антигенурию, в 1/5 случаев выявлялась бактериемия (*S. haemolyticus*), у 1 пациента из мокроты выявлена *E. coli*.

А. Piralla и соавт. в ходе исследования частоты верификации респираторных вирусов среди пациентов с ТВП, поступивших в ОРИТ, обнаружили, что у 54,6% больных при исследовании респираторных образцов из нижних и верхних дыхательных путей выявлен один или несколько респираторных вирусов методом ПЦР [20]. Наиболее распространенными, как и в нашем исследовании, были вирусы гриппа и риновирусы (65,9 и 14,6% соответственно). В США в ходе исследования этиологии ВП у госпитализированных больных вирусы обнаружены у 27% пациентов (9% – риновирусы, 6% – вирусы гриппа) [2].

Следует отметить, что наличие смешанной или ко-инфекции предрасполагает к более тяжелому течению ВП и худшему прогнозу [21, 22]. Роль ко-инфекции бактерий и вирусов хорошо изучена на примере взаимодействия ви-

руса гриппа А и *S. pneumoniae*. Вирусные инфекции меняют иммунологический ответ макроорганизма, что предрасполагает к бактериальной суперинфекции через вирус-индуцированную продукцию интерферонов [23–25]. Таким образом, использование ранних диагностических тестов на грипп А может способствовать своевременному началу противовирусной терапии ТВП и улучшению прогноза.

В нашем исследовании выявлена низкая частота встречаемости таких возбудителей, как *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. Этот результат можно рассматривать как предсказуемый, так как данные микроорганизмы выявляются преимущественно у молодых пациентов без сопутствующей патологии и нетяжелом течении заболевания [9, 26]. Кроме того, микоплазменные пневмонии имеют выраженный сезонный характер [27].

## Заключение

Применение быстрых тестов с целью выявления растворимых антигенов *L. pneumophila* серогруппы 1 и *S. pneumoniae* находит все большее применение в современных клинических рекомендациях [28, 29].

К преимуществам данных тестов следует отнести возможность использования «у постели больного» в связи с простотой выполнения и быстрым получением результата, высокую чувствительность и специфичность при ТВП. Следует отметить, что у 11 (10,1%) больных с отрицательными результатами культурального исследования использование экспресс-тестов позволило установить этиологию ТВП.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## Благодарность

Авторы выражают благодарность всем коллегам из исследовательских центров, задействованных в проведении исследования и обработке данных. Исследование выполнено при поддержке российского филиала компании ООО «Эбботт Лэбораториз» (исследовательский грант).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. Ссылка активна на 20.08.2019: <http://www.rosпотребнадзор.ru> [Infectious morbidity in the Russian Federation. Available at: <https://www.rosпотребнадзор.ru/> Accessed August 28, 2019 (In Russ)]
2. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired pneumonia requiring hospitalization among US adults. *N Engl J Med*. 2015;373:415-27. doi: 10.1056/NEJMoa1500245
3. The top 10 causes of death: 2018 update. World Health Organization. Accessed July 20, 2019: <http://www.who.int>
4. Ewig S, Woodhead M, Torres A. Towards a sensible comprehension of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2011;37:214-23. doi: 10.1007/s00134-010-2077-0
5. Cilloniz C, Ewig S, Ferrer M, et al. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Crit Care*. 2011;15:R209. doi: 10.1186/cc10444
6. Sligl WI, Marrie TJ. Severe community acquired pneumonia. *Crit Care Clin*. 2013;29:563-601. doi: 10.1016/j.ccc.2013.03.009
7. Garnacho-Montero J, Barrero-García I, Gómez-Prieto MG, et al. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(9):667-77. doi: 10.1080/14787210.2018.1512403
8. Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Шеенков Н.В. и др. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Методические указания МУК 4.2.3115-13. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М., 2013 [Yezhlova EB, Demina YuV, Sheenkov NV, et al. Laboratory diagnosis of community-acquired pneumonia. Guidelines MUK 4.2.3115-13. Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare. Moscow, 2013 (In Russ)].
9. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):397-405. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9808045
10. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis*. 2001;32(8):1141-54. doi: 10.1086/319746
11. Рачина С.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П. и др. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах г. Смоленска. *Пульмонология*. 2011;(1):5-18 [Rachina SA, Kozlov RS, Shal EP, et al. A spectrum of causative bacterial pathogens in community-acquired pneumonia in multidisciplinary hospitals of Smolensk. *Russian Pulmonology*. 2011;(1):5-18 (In Russ)]. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-1-5-18
12. Torres A, Blasi F, Peetermans WE, et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(7):1065-79. doi: 10.1007/s10096-014-2067-1
13. Рачина С.А., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых. *Практическая пульмонология*. 2016;(4):40-7 [Rachina SA, Ivanchik NV, Kozlov RS. Microbiology Diagnostics of Community-acquired Pneumonia in Adults. *Practical pulmonology*. 2016; (4):40-7 (In Russ)].

14. Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis*. 2010;50:202-9. doi: 10.1086/648678
15. Lanspa MJ, Peyrani P, Wiemken T, et al. Characteristics associated with clinician diagnosis of aspiration pneumonia: a descriptive study of afflicted patients and their outcomes. *J Hosp Med*. 2015;10:90-6. doi: 10.1002/jhm.2280
16. Hariri G, Tankovic J, Boëlle PY, et al. Are third-generation cephalosporins unavoidable for empirical therapy of community-acquired pneumonia in adult patients who require ICU admission? A retrospective study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):35. doi: 10.1186/s13613-017-0259-4
17. Walden AP, Clarke GM, McKechnie S, et al; ESICM/ECCRN GenOSept Investigators. Patients with community acquired pneumonia admitted to European intensive care units: an epidemiological survey of the GenOSept cohort. *Crit Care*. 2014;18(2):R58. doi: 10.1186/cc13812
18. Quah J, Jiang B, Tan PC, et al. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):451. doi: 10.1186/s12879-018-3366-4
19. Choi SH, Hong SB, Ko GB, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:325-32. doi: 10.1164/rccm.201112-2240OC
20. Piralla A, Mariani B, Rovida F, et al. Frequency of respiratory viruses among patients admitted to 26 intensive care units in seven consecutive winter-spring seasons (2009–2016) in northern Italy. *J Clin Virol*. 2017;92:48-51. doi: 10.1016/j.jcv.2017.05.004
21. Bjarnason A, Westin J, Lindh M, et al. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(2):ofy010. doi: 10.1093/ofid/ofy010
22. de Roux A, Ewig S, Garcia E, et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalized patients. *Eur Respir J*. 2006;27:795-800. doi: 10.1183/09031936.06.00058605
23. Robinson KM, Kolls JK, Alcorn JF, et al. The immunology of influenza virus-associated bacterial pneumonia. *Curr Opin Immunol*. 2015;34:59-67. doi: 10.1016/j.coi.2015.02.002
24. Shinya K, Gao Y, Cilloniz C, et al. Integrated clinical, pathologic, virologic, and transcriptomic analysis of H5N1 influenza virus-induced viral pneumonia in the rhesus macaque. *J Virol*. 2012;86(11):6055-66. doi: 10.1128/JVI.00365-12
25. Smith AM, Adler FR, Ribeiro RM, et al. Kinetics of coinfection with influenza A virus and *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS Pathog*. 2013;9(3):e1003238. doi: 10.1371/journal.ppat.1003238
26. von Baum H, Welte T, Marre R, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia revisited within the German Competence Network for Community-acquired pneumonia (CAPNETZ). *BMC Infect Dis*. 2009;9:62. doi: 10.1186/1471-2334-9-62
27. Waites KB, Xiao L, Liu Y, et al. *Mycoplasma pneumoniae* from the Respiratory Tract and Beyond. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(3):747-809. doi:10.1128/CMR.00114-16
28. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014;14(4):13-48 [Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS, et al. Russian Respiratory Society Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community acquired pneumonia in adults. *Russian Pulmonology*. 2014;14(4):13-48 (In Russ.)]. doi:10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48
29. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 2):S27-S72. doi: 10.1086/511159

Поступила 15.09.2019