

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский
институт антимикробной
химиотерапии

ГБОУ ВПО СГМУ
Минздрава России

Учредитель:

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»
www.m-vesti.ru

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
30.09.1999 г. (№ 019273)
Тираж 2000 экз.

Подписные индексы:

По каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»:
82125 – для индивид. подписчиков;
82126 – для организаций.

Адрес для корреспонденции:

127018, г. Москва,
ул. Складочная, д. 3, стр. 3.
Тел./факс: (495)980-8928

Адрес электронной почты:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.antibiotic.ru/cmac
www.m-vesti.ru

Журнал входит в Перечень российских
рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты
диссертаций на соискание ученой
степени доктора и кандидата наук

Присланные в редакцию статьи проходят
рецензирование

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несут
рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна

Содержание

Рекомендации

А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов,
С.Н. Авдеев, И.Е. Тюрин, В.А. Руднов,
С.А. Рачина, О.В. Фесенко — Клинические рекомендации
по диагностике, лечению и профилактике тяжелой
внебольничной пневмонии у взрослых 84

Антимикробные препараты

А.В. Дехнич, Н.А. Зубарева, Р.С. Козлов, Д.А. Попов,
А.В. Романов, В.А. Руднов — Телаванцин — новый препарат,
активный против полирезистентных грамположительных
возбудителей. Клинические и микробиологические аспекты
в вопросах и ответах 127

А.В. Кузьмина, В.А. Поливанов, И.Л. Асецкая, С.К. Зырянов — Вопросы
безопасности при использовании антибактериальных препаратов
в современной клинической практике 146

Антибиотикорезистентность

С.В. Федосенко, Л.М. Огородова, И.А. Деев, А.В. Тяхт,
А.С. Попенко, М.А. Карнаушкина, Е.С. Кострюкова,
Е.С. Куликов, Н.А. Кириллова, И.В. Салтыкова,
В.М. Говорун, Д.Г. Алексеев — Анализ генетических детерминант
антибиотикоустойчивости кишечной микробиоты больных
хронической обструктивной болезнью легких 157

ISSN 1684-4386

Clinical
Microbiology and
Antimicrobial
Chemotherapy

2015, Vol. 17, No 2

Journal of:
Interregional Association for Clinical
Microbiology and Antimicrobial
Chemotherapy
Institute of Antimicrobial
Chemotherapy

Publisher:
«Ltd. Publishing House «M-Vesti»
www.m-vesti.ru

Journal is registered by
Russian Committee
on Press and Mass Media
30 September 1999 (No 019273)
Print run 2,000

Corresponding Address:
Journal «Clinical Microbiology
and Antimicrobial Chemotherapy»,
127018, Moscow, Russia,
ul. Skladochnaja, bld. 3, str. 3
Tel./Fax: +7 (495)980-8928
Email: cmac@antibiotic.ru

Internet address:
www.antibiotic.ru/cmacc
www.m-vesti.ru

Peer reviewed

Opinions expressed do not necessarily
reflect the views of the Editorial Board

The publisher and the Interregional
Association for Clinical Microbiology and
Antimicrobial Chemotherapy disclaim
any responsibility for reliability
of advertisements

All rights reserved

Proper citation is required

Contents

Guidelines

A.G. Chuchalin, A.I. Sinopalnikov, R.S. Kozlov, S.N. Avdeev,
I.E. Tyurin, V.A. Rudnov, S.A. Ratchina, O.V. Fesenko — Clinical Guidelines
on Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Severe Community-Acquired
Pneumonia in Adults 84

Antimicrobials

A.V. Dekhlich, N.A. Zubareva, R.S. Kozlov, D.A. Popov,
A.V. Romanov, V.A. Rudnov — Telavancin — New Antimicrobial Active
Against Multiresistant Gram-Positive Pathogens. Clinical and Microbiological
Features in Questions and Answers. 127

A.V. Kuzmina, V.A. Polivanov, I.L. Asets kaya, S.K. Zyryanov — Safety Issues
With the Use of Antimicrobials in Current Clinical Practice 146

Antimicrobial Resistance

S.V. Fedosenko, L.M. Ogorodova, I.A. Deev, A.V. Tyakht,
A.S. Popenko, M.A. Karnau shkina, E.S. Kost ryukova, E.S. Kulikov,
N.A. Kirillova, I.V. Sal tykova, V.M. Govorun, D.G. Alekseev — Analysis
of Antibiotic Resistance Genes in Intestinal Microbiota in Patients
with Chronic Obstructive Pulmonary Disease 157

WWW.M-VESTI.RU

Главный редактор: А.И. Синопальников	Москва	Editor-in-Chief: A.I. Sinopalnikov	Moscow
Исполнительный директор: Г.Г. Пискунов	Москва	Production Manager: G.G. Piskunov	Moscow
Зам. главного редактора: А.В. Дехнич	Смоленск	Deputy Editor-in-Chief: A.V. Dekhnich	Smolensk
Ответственный секретарь: А.В. Веселов	Смоленск	Editorial Manager: A.V. Veselov	Smolensk

Редакционная коллегия:		Editorial Board:	
Г.Е. Афиногенов	С.-Петербург	G.E. Afinogenov	St.-Petersburg
А.А. Визель	Казань	A.A. Vizel	Kazan
Н.А. Ефименко	Москва	N.A. Efimenko	Moscow
Л.К. Катосова	Москва	L.K. Katosova	Moscow
Н.Н. Клишко	С.-Петербург	N.N. Klimko	St.-Petersburg
Р.С. Козлов	Смоленск	R.S. Kozlov	Smolensk
Ю.В. Лобзин	С.-Петербург	Ju.V. Lobzin	St.-Petersburg
В.В. Малеев	Москва	V.V. Maleev	Moscow
Э.А. Ортенберг	Тюмень	E.A. Ortenberg	Tjumen
В.И. Петров	Волгоград	V.I. Petrov	Volgograd
В.В. Покровский	Москва	V.V. Pokrovskiy	Moscow
М.Н. Преображенская	Москва	M.N. Preobrazhenskaya	Moscow
В.А. Руднов	Екатеринбург	V.A. Rudnov	Ekaterinburg
А.М. Савичева	С.-Петербург	A.M. Savicheva	St.-Petersburg
С.В. Сидоренко	Москва	S.V. Sidorenko	Moscow
И.С. Тартаковский	Москва	I.S. Tartakovski	Moscow
А.А. Тотолян	С.-Петербург	A.A. Totoljan	St.-Petersburg
А.А. Фирсов	Москва	A.A. Firsov	Moscow
Г.Я. Ценева	С.-Петербург	G.Ya. Tseneva	St.-Petersburg
С.Б. Якушин	Смоленск	S.B. Yakushin	Smolensk

Международный редакционный совет:		International Advisory Board:	
П. Аппельбаум	Херши, США	P. Appelbaum	Hershey, USA
Дж. Бартлет	Балтимор, США	J. Bartlett	Baltimore, USA
И. Березняков	Харьков, Украина	I. Bereznyakov	Kharkov, Ukraine
Х. Гарау	Барселона, Испания	J. Garau	Barcelona, Spain
Н. Дои	Ниигата, Япония	N. Doi	Niigata, Japan
Ж. Занель	Манитоба, Канада	G. Zhanel	Manitoba, Canada
Э. Каплан	Миннеаполис, США	E. Kaplan	Minneapolis, USA
Д. Корналия	Верона, Италия	G. Cornaglia	Verona, Italy
С. Леви	Бостон, США	S. Levy	Boston, USA
Д. Ливермор	Лондон, Великобритания	D. Livermore	London, UK
Т. Мацеи	Флоренция, Италия	T. Mazzei	Florence, Italy
Т. Мацумото	Китакуши, Япония	T. Matsumoto	Kitakyushu, Japan
К. Набер	Штраубинг, Германия	K. Naber	Straubing, Germany
К. Норд	Гудинге, Швеция	C. Nord	Huddinge, Sweden
А. Родлоф	Лейпциг, Германия	A. Rodloff	Leipzig, Germany
Э. Рубинштейн	Манитоба, Канада	E. Rubinstein	Manitoba, Canada

Редактор номера: С.М. Кузнецова	Москва	Editor of Issue: S.M. Kuznetsova	Moscow
------------------------------------	--------	-------------------------------------	--------

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых

А. Г. Чучалин¹, А. И. Синопальников², Р. С. Козлов³, С. Н. Авдеев⁴, И. Е. Тюрин⁵, В. А. Руднов⁶, С. А. Рачина⁷, О. В. Фесенко⁸

Российское респираторное общество

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Россия

Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults

A.G. Chuchalin¹, A.I. Sinopalnikov², R.S. Kozlov³, S.N. Avdeev⁴, I.E. Tyurin⁵, V.A. Rudnov⁶, S.A. Ratchina⁷, O.V. Fesenko⁸

Russian Respiratory Society

Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Russia

Тяжелая внебольничная пневмония (ТВП) — особая форма заболевания, характеризующаяся высокой летальностью и затратами на медицинскую помощь. Учитывая высокую частоту диагностических ошибок при ТВП в России и распространенную практику нерационального применения лекарственных средств (ЛС), разработан перечень рекомендаций для практических врачей, следование которым должно способствовать улучшению исходов лечения ТВП у лиц в возрасте 18 лет и старше. Настоящий документ может являться основой для создания региональных клинических рекоменда-

ций/протоколов ведения и стандартов медицинской помощи взрослым пациентам с ТВП в различных лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) РФ.

Диагностика

Диагностические исследования при ТВП направлены на подтверждение диагноза пневмонии, установление этиологии, оценку прогноза, выявление обострения или декомпенсации сопутствующих заболеваний, определение показаний для госпитализации в ОРИТ и потребности в респираторной поддержке/назначении вазопрессоров.

¹ Директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Председатель Правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук

² Заведующий кафедрой пульмонологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, вице-президент МАКМАХ, профессор, доктор медицинских наук

³ Директор Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, президент МАКМАХ, профессор, доктор медицинских наук

⁴ Заместитель директора по научной работе, заведующий клиническим отделом ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, профессор, доктор медицинских наук

⁵ Заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской физики ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук

⁶ Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель службы анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», вице-президент МАКМАХ, профессор, доктор медицинских наук

⁷ Руководитель отдела фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии МАКМАХ, доктор медицинских наук

⁸ Профессор кафедры пульмонологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, доктор медицинских наук

Всем пациентам с ТВП, помимо сбора анамнеза и рутинного физического обследования, рекомендуются:

- обзорная рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях [B];
- пульсоксиметрия, а при $SpO_2 < 90\%$ — исследование газов артериальной крови (PO_2 , PCO_2 , pH, бикарбонаты) [B];
- развернутый общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы [B];
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин) [C];
- ЭКГ в стандартных отведениях [D].

Для оценки прогноза при ТВП целесообразно использовать шкалу CURB/CRB-65 или индекс тяжести пневмонии PSI/шкалу PORT; прогноз является неблагоприятным при наличии ≥ 3 баллов по шкале CURB/CRB-65 или принадлежности к классу риска V по индексу тяжести пневмонии PSI/шкале PORT [B].

Для определения показаний к госпитализации в ОРИТ рекомендуется использовать критерии IDSA/ATS: она показана при наличии одного «большого» критерия — выраженная *дыхательная недостаточность* (ДН), требующая ИВЛ, или септический шок с необходимостью введения вазопрессоров; либо при трех «малых» критериях: ЧДД ≥ 30 /мин, $PaO_2/FiO_2 \leq 250$, мультилобарная инфильтрация, нарушение сознания, уремия (остаточный азот мочевины ≥ 20 мг/дл), лейкопения (лейкоциты $< 4 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^{12}$ /л), гипотермия ($< 36^\circ C$), гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии [B].

При проведении этиологической диагностики ТВП целесообразно использовать следующие методы:

- культуральное исследование двух образцов венозной крови [C];
- бактериологическое исследование респираторного образца — мокроты или трахеального аспирата (у пациентов, находящихся на ИВЛ) [B];
- экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии [B];
- исследование респираторного образца (мокрота, мазок из носоглотки и задней стенки глотки) на грипп методом *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) во время эпидемии в регионе, при наличии клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих о вероятном инфицировании вирусом гриппа [D].

По показаниям пациентам с ТВП проводятся дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, в том числе: исследование свертывающей способности крови и определение биомаркеров воспаления, *компьютерная томография* (КТ), фибробронхоскопия, ультразвуковые исследования, плевральная пункция с цитологическим, биохимическим и микробиологическим исследованием плевральной жидкости [D].

Лечение

Всем пациентам с ТВП показано назначение системных *антимикробных препаратов* (АМП) и адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются неантибактериальные ЛС и респираторная поддержка.

С целью профилактики системных тромбоэмболий при ТВП показано назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина [A]; для профилактики стрессовых язв используются антисекреторные препараты [B]; рекомендуются ранняя мобилизация [B] и ранний перевод пациентов на энтеральное питание [C].

Антибактериальная терапия

Системную *антибактериальную терапию* (АБТ) ТВП целесообразно начинать в возможно более короткие сроки с момента постановки диагноза; задержка с введением первой дозы АМП на 4 часа и более (при развитии септического шока — на 1 час и более) ухудшает прогноз [C].

Стартовая АБТ ТВП предполагает внутривенное введение АМП [C]. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической АМТ ТВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *Pseudomonas aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа.

У лиц без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* и аспирации препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, цефтаролин, ингибиторозащищенные аминопенициллины или эртапенем в комбинации с макролидом для внутривенного введения [B]. Альтернативным режимом является комбинация моксифлоксацина или левофлоксацина с цефалоспорином III поколения без антисинегнойной активности [B].

При наличии факторов риска инфицирования *P. aeruginosa* препаратами выбора являются бета-

лактамы АМП с антисинегнойной активностью (пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе [С]; возможно назначение бета-лактама с антисинегнойной активностью в комбинации с аминогликозидами II–III поколения и макролидами, либо с респираторными фторхинолонами [С].

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторозащищенные бета-лактамы, карбапенемы, либо комбинация цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом [С].

У пациентов с клиническими и/или эпидемиологическими данными, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, в дополнение к антибиотикам рекомендуется назначение осельтамивира или занамивира [D].

Оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 ч с момента начала лечения. При неэффективности стартовой АБТ необходимо провести дополнительное обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ТВП и скорректировать режим АБТ с учетом результатов микробиологических исследований [D].

При положительной динамике следует рассмотреть возможность перевода пациента на пероральные АБП в рамках ступенчатой терапии. Переход с парентерального на пероральный режим АБТ осуществляется при стабилизации гемодинамических показателей, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов и признаков ТВП [B].

Продолжительность АБТ при ТВП определяется индивидуально с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, наличия осложнений, скорости «ответа» на стартовую АБТ, характеристик назначенного *антибактериального препарата* (АБП), выявляемых возбудителей. При ТВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней [С]. Более длительные курсы АБТ (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, инфицировании *S. aureus*, *Legionella* spp., неферментирующими грамотрицательными бактериями [D].

Неантибактериальная (адьювантная) терапия

Среди ЛС, относящихся к адьювантной терапии, наиболее перспективным у больных ТВП является использование системных *глюкокорти-*

костероидов (ГКС) при наличии соответствующих показаний.

Назначение системных ГКС при ТВП рекомендуется в следующих случаях: при длительности *септического шока* (СШ) <1 сут., рефрактерном СШ или при необходимости использования *норадреналина* (НА) в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин [D]. Препаратом выбора является гидрокортизон в дозе 200–300 мг/сутки. Через 2 суток необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии ТВП; длительность их назначения не должна превышать 7 дней [D]. Рутинное использование системных ГКС у пациентов с *острым респираторным дистресс-синдромом* (ОРДС) без СШ, их назначение другим категориям больных ТВП не рекомендуется.

Рутинное применение внутривенных *иммуноглобулинов* (ИГ) пациентам с ТВП, осложненной сепсисом, нецелесообразно ввиду ограниченной доказательной базы и гетерогенности исследуемой популяции больных [B].

Для успешного выбора кандидатов при проведении иммуностимуляции с помощью *гранулоцитарного колониестимулирующего фактора* (Г-КСФ) и *гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора* (ГМ-КСФ) необходимо знание фенотипа воспалительного ответа; их использование у пациентов с ТВП на основании клинических критериев сепсиса нецелесообразно [D].

Доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование статинов при ТВП, в настоящее время недостаточно [С].

Респираторная поддержка

Пациентам с ТВП респираторная поддержка показана при $PaO_2 < 55$ мм рт. ст. или $Sp(a)O_2 < 88\%$ (при дыхании воздухом). Оптимальным является поддержание $Sa(p)O_2$ в пределах 88–95% или PaO_2 – в пределах 55–80 мм рт. ст. [D].

В случае умеренной гипоксемии (SpO_2 80–88%), при условии достаточного респираторного усилия больного, сохраненном сознании и быстрой обратной динамике инфекционного процесса, гипоксемию следует корректировать ингаляциями кислорода при помощи простой носовой маски (FiO_2 45–50%) или маски с расходным мешком (FiO_2 75–90%) [С].

Если на фоне оксигенотерапии не достигаются «целевые» параметры оксигенации или их достижение сопровождается нарастанием респираторного ацидоза и выраженной работой дыхания больного, следует рассмотреть вопрос о вентилизации легких. Абсолютными показаниями к ИВЛ при ТВП являются: остановка дыхания, нарушение сознания

(сопор, кома), психомоторное возбуждение, нестабильная гемодинамика, относительными — ЧДД >35/мин, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <150$ мм рт. ст., повышение $\text{PaCO}_2 >20\%$ от исходного уровня, изменение ментального статуса [D].

У лиц с ТВП без выраженной асимметрии между легкими используется тактика протективной ИВЛ (с использованием малых VT и подхода «открытого легкого»); это позволяет значительно уменьшить риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких [A].

Проведение ИВЛ на фоне несимметричного (унилатерального) поражения легких при ТВП требует особой осторожности ввиду высокого риска баротравмы; для улучшения оксигенации предложено: использование фармакологических препаратов (ингаляционный оксид азота) [D]; периодическое придание больному положения на здоровом боку (*decubitus lateralis*) [D]; раздельная вентиляция легких с учетом разного комплаенса и различной потребности *положительного давления на выдохе* (PEEP) в здоровом и «больном» легком [C].

Альтернативой традиционной респираторной поддержке при ТВП является *неинвазивная вентиляция легких* (НВЛ), ее проведение показано при выраженной одышке в покое, ЧДД >30/мин, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <250$ мм рт. ст., $\text{PaCO}_2 >50$ мм рт. ст. или pH <7,3. НВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений ИВЛ. Для проведения НВЛ при ТВП необходим строгий отбор больных, основными критериями являются сохранение сознания, кооперативность больного и стабильная гемодинамика. Применение НВЛ при ТВП наиболее обосновано у больных с *хронической обструктивной болезнью легких* (ХОБЛ), при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития острой ДН [C]. НВЛ может быть использована для отлучения больных от респиратора после длительной ИВЛ [C].

Крайне тяжелые случаи острой ДН при ТВП могут потребовать проведения *экстракорпоральной мембранной оксигенации* (ЭКМО) [C]. ЭКМО должна проводиться в отделениях и центрах, имеющих опыт использования данной технологии.

Профилактика

Для вторичной профилактики ВП рекомендуется использование пневмококковых (23-валентная полисахаридная и 13-валентная конъюгированная) и гриппозных вакцин.

Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется группам лиц с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций: возраст ≥ 65 лет; лица с сопутствующими хроническими

заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, *сахарным диабетом* (СД), хроническими заболеваниями печени, хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, алкоголизмом, кохлеарными имплантами, ликвореей, функциональной или органической аспленией; пациенты с иммунодефицитом, обитатели домов престарелых и других учреждений закрытого типа, курильщики [B].

Если вакцинация полисахаридной пневмококковой вакциной проводилась в возрасте до 65 лет, то в возрасте старше 65 лет (не <5 лет с момента введения первой дозы вакцины) рекомендуется ревакцинация [C]. Иммунокомпрометированные пациенты >50 лет должны быть первоначально вакцинированы однократно конъюгированной, а затем (≥ 8 нед) полисахаридной пневмококковой вакциной.

Введение гриппозной вакцины рекомендуется при наличии высокого риска осложненного течения гриппа: возраст ≥ 65 лет, сопутствующие хронические заболевания бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, СД, заболевания почек, гемоглобинопатии, лица, живущие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа, II–III триместр беременности (в период сезонного подъема заболеваемости) [B]. Вакцинация также рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа [C]. Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно [B].

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) — широко распространенное заболевание у взрослых, занимающее ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах. Следует отметить, что наибольшую проблему для врачей представляют пациенты с ТВП, так как, несмотря на доступные методы диагностики и лечения, в том числе современные АМП, летальность у данной категории больных остается высокой, а лечение является сложным и дорогостоящим.

Анализ практики лечения госпитализированных пациентов с ВП в различных регионах РФ в 2005–2006 гг. показал, что наиболее серьезные проблемы с выбором АМП и качеством этиологической диагностики наблюдаются у пациентов с тяжелым течением заболевания: соответствие стартового режима АБТ национальным рекомендациям отмечалось в 15% случаев, только 44% пациентов получали комбинированную АБТ, из

них 72% комбинаций являлись нерациональными. Бактериологическое исследование крови выполнялось у 8% пациентов, а мокрота исследовалась в 35% случаев, причем в большинстве случаев клинический материал собирался после начала АБТ, что существенно снижало информативность данного метода исследования.

Выявленные проблемы при оказании медицинской помощи, а также растущая медицинская и социально-экономическая значимость ТВП послужили причиной подготовки отдельных национальных клинических рекомендаций по ведению данной группы больных.

Разработанные рекомендации адресованы, прежде всего, врачам-терапевтам, пульмонологам, реаниматологам многопрофильных ЛПУ России, студентам, интернам, ординаторам и преподавателям медицинских ВУЗов; они могут представлять интерес и для врачей других специальностей. Рекомендации являются результатом согласованного мнения экспертов разных специальностей, выработанного на основании критической оценки выполненных за последние годы исследований по ТВП в отечественной и зарубежной литературе, а также анализа наиболее авторитетных зарубежных клинических рекомендаций.

Данный документ является логическим продолжением и дополнением к изданным в 2010 г. РРО и МАКМАХ практическим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых. В настоящих рекомендациях основное внимание уделено вопросам диагностики ТВП у иммунокомпетентных пациентов, оценке степени тяжести ВП и прогноза, выбору оптимальной стратегии эмпирической и этиотропной АБТ, респираторной поддержке и другим методам лечения, современным возможностям вторичной профилактики ВП.

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Поиск осуществляется в электронных базах данных, а дополнительный ручной поиск — в профильных российских журналах.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, российские профильные журналы. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- осуществляется консенсусом экспертов;
- оценка значимости — в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- анализируются обзоры опубликованных мета-анализов;
- привлекаются систематические обзоры с таблицами доказательств.

Таблицы доказательств: заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: принятые консенсусом экспертов.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Консультация и экспертная оценка. Предварительная версия была представлена для широкого обсуждения на сайте РРО и МАКМАХ.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации. Сила рекомендаций (А–D) приводится при изложении ключевых положений текста рекомендаций (табл. 2).

Эпидемиология

Согласно данным официальной статистики (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России), в 2012 г. в РФ было зарегистрировано 657643 случая заболевания ВП, что составило 4,59‰; у лиц в возрасте ≥ 18 лет заболеваемость составила 3,74‰. Однако, эти цифры не отражают истинной заболеваемости ВП в РФ, которая, согласно расчетам, достигает 14–15‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн человек.

В США ежегодно регистрируется 5–6 млн случаев ВП, из них около 1 млн человек нуждаются в госпитализации. По приблизительным подсчетам, на каждые 100 случаев ВП около 20 больных нуждаются в стационарном лечении, из них 10–36% — в условиях ОРИТ. Среди госпитализированных больных в Европе и США доля пациентов с ТВП составляет от 6,6 до 16,7%.

Несмотря на успехи, достигнутые в АБТ, респираторной поддержке и терапии сепсиса, леталь-

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки качества рекомендаций

Уровни доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры <i>рандомизированных контролируемых клинических исследований</i> (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
2–	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (например: описания случая, серии случаев)
4	Мнение экспертов

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства 3-го или 4-го уровня или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

ность среди больных с ТВП составляет от 21 до 58%. Согласно данным статистики США, среди всех причин летальности ВП занимает 8-е место, а общая доля смертей от ВП среди всех смертей в 2004 г. составляла 0,3%.

Основной причиной смерти больных с ТВП является рефрактерная гипоксемия, СШ и *полиорганный недостаток* (ПОН). В проспективных исследованиях основными факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом у больных с ТВП были: возраст >70 лет, проведение ИВЛ, двусторонняя локализация процесса, сепсис и инфицирование *P. aeruginosa*.

Выполненный в ЛПУ г. Екатеринбурга анализ причин летальных исходов лечения 523 пациентов

с ТВП показал, что существенными отягощающими факторами являлись алкоголизм и несвоевременное обращение за медицинской помощью.

Больные с ТВП нуждаются в длительном стационарном лечении и достаточно дорогостоящей терапии. Например, в США больные с ТВП в ОРИТ, по сравнению с пациентами ВП, госпитализированными в общие палаты, обычно проводят в стационаре 23 дня (против 6 дней), а расходы на их лечение составляют 21 144 доллара США (против 7500 долларов США соответственно).

Согласно результатам недавних наблюдательных исследований, в последние годы в развитых странах мира отмечено повышение числа госпитализаций по поводу ТВП, что связано с увеличением

доли пожилых людей в общей популяции. Среди пожилых также отмечен рост числа госпитализаций в ОРИТ и летальности от ВП.

Определение

Под ВП следует понимать острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях (т. е. вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации), сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

ТВП — это особая форма пневмонии, характеризующаяся выраженной ДН, как правило, в сочетании с признаками сепсиса и органной дисфункции. С клинической точки зрения, понятие ТВП носит контекстуальный характер, поэтому не существует ее единого определения. ВП может рассматриваться как тяжелая в случае высокого риска летального исхода, необходимости госпитализации больного в ОРИТ, декомпенсации (или ее высокой вероятности) сопутствующей патологии, а также неблагоприятного социального статуса больного.

Оценка прогноза. ТВП чаще всего ассоциируется с заболеванием, характеризующимся крайне неблагоприятным прогнозом. Высокие показатели летальности и серьезный прогноз объединяют ТВП с таким актуальным заболеванием, требующим оказания интенсивной терапии, как острый инфаркт миокарда.

Для оценки риска неблагоприятного исхода при ВП могут использоваться разнообразные критерии и шкалы, из которых наиболее распространенными в настоящее время являются *индекс тяжести пневмонии (PSI)* или шкала *PORT (Pneumonia Outcomes Research Team)*, а также шкалы *CURB/CRB-65*.

PSI/шкала PORT

Содержит 20 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков ВП. Класс риска определяется путем стратификации больного в одну из пяти групп. Для этого используется сложная двуступенчатая система подсчета баллов, которая основана на анализе значимых, с точки зрения прогноза, демографических, клинико-лабораторных и рентгенологических признаков (Приложение 1).

В ходе разработки и дальнейшей валидации шкалы исследователи установили, что показатели летальности составляют: для I класса 0,1–0,4%, II класса — 0,6–0,7%, III класса — 0,9–2,8% и IV класса — 8,2–9,3%. Максимальными (27,0–31,1%) являются показатели летальности пациентов с ВП, относящиеся к V классу риска.

PSI/шкала PORT широко используется при оценке риска летального исхода у пациентов с ВП в странах Северной Америки.

Ограничения шкалы:

- трудоемкость, требует использования ряда биохимических параметров, которые рутинно определяются не во всех ЛПУ РФ;
- не всегда точно позволяет установить показателя для направления больного в ОРИТ;
- характерна гипердиагностика ТВП у пациентов пожилого возраста и гиподиагностика у молодых людей, не страдающих сопутствующей патологией;
- не учитывает социальные факторы и ряд значимых сопутствующих заболеваний, например, наличие ХОБЛ или некоторых иммунных нарушений.

Шкала CURB/CRB-65

Шкала CURB-65 — это более простой подход к оценке риска неблагоприятного исхода при ВП, который предлагает анализировать лишь 5 признаков: 1) нарушение сознания, обусловленное пневмонией; 2) повышение уровня азота мочевины >7 ммоль/л; 3) тахипноэ ≥ 30 /мин; 4) снижение систолического артериального давления <90 мм рт. ст. или диастолического ≤ 60 мм рт. ст.; 5) возраст больного ≥ 65 лет. Наличие каждого признака оценивается в 1 балл, общая сумма может варьировать от 0 до 5 баллов, причем риск летального исхода возрастает по мере увеличения общей суммы баллов (см. Приложение 1). CRB-65 отличается отсутствием в критериях оценки лабораторного параметра — азота мочевины, что упрощает использование данной шкалы у амбулаторных больных/в приемном отделении ЛПУ.

CURB/CRB-65 наиболее популярны при оценке риска летального исхода и выбора места лечения пациентов с ВП в странах Европы.

Ограничения шкал:

- не учитывают важные показатели, характеризующие ДН (например, уровень оксигенации);
- не позволяют оценить необходимость госпитализации в ОРИТ;
- не учитывают декомпенсацию сопутствующей патологии вследствие ВП;
- не учитывают социальные факторы и сопутствующие заболевания;

• невысокая информативность при определении прогноза у пациентов пожилого возраста.

Необходимость госпитализации в ОРИТ. Наиболее эффективным инструментом для выработки показаний к госпитализации пациента с ВП в ОРИТ являются рекомендации IDSA/ATS (Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней), а также шкала SMART-COP, максимально учитывающие проявления сепсис-индуцированной органной дисфункции и дыхательные расстройства.

Критерии IDSA/ATS основаны на использовании двух «больших» и девяти «малых» критериев ТВП (табл. 3).

Наличие одного «большого» или трех «малых» критериев являются показанием к госпитализации пациента в ОРИТ.

Шкала SMART-COP

Данная шкала разработана Австралийской рабочей группой по ВП, основана на оценке тяжести ВП путем выявления пациентов, нуждающихся в интенсивной респираторной поддержке и инфузии вазопрессоров с целью поддержания адекватного уровня АД. Шкала SMART-COP предусматривает балльную оценку клинических, лабораторных, физических и рентгенологических признаков с определением вероятностной потребности в указанных выше интенсивных методах лечения.

Описание шкалы SMART-COP представлено в Приложении 1. В соответствии с данной шкалой ВП определяется как тяжелая при наличии 5 и более баллов, при этом 92% пациентов с суммой баллов ≥ 3 нуждаются в ИВЛ. Существует модифицированный вариант шкалы SMRT-CO, который не требует определения таких параметров, как уровень альбумина, PaO_2 и pH артериальной крови.

Шкала SMART-COP при оценке потребности в направлении пациентов в ОРИТ не уступает критериям IDSA/ATS.

Другие шкалы, такие как SCAP, CORB или REA-ICU, используют в различных вариациях «малые» критерии ATS и/или дополнительные показатели, такие как низкий уровень pH артериальной крови и альбумина, тахикардию или гипонатриемию. Эти шкалы позволяют диагностировать ТВП с такой же точностью как критерии IDSA/ATS, однако менее изучены и требуют дополнительной валидации.

Декомпенсация (или высокий риск декомпенсации) сопутствующей патологии. Существенный вклад в высокие показатели летальности при ВП вносит обострение или прогрессирование сопутствующих заболеваний. Несмотря на то что

шкала PSI содержит указания на ряд заболеваний, в большинстве руководств сопутствующая патология не рассматривается в качестве прогностического фактора ТВП. Это приводит к большому разрыву между существующими шкалами и реальной клинической практикой.

Сопутствующие заболевания почек, печени, сердца, центральной нервной системы, злокачественные новообразования и СД оказывают независимое отрицательное влияние на прогноз при ТВП. В основе этого лежит провокация ТВП остро-го системного воспаления и усиление процессов гиперкоагуляции.

Декомпенсация внелегочной хронической патологии наблюдается в 40% случаев пневмонии, требующей госпитализации, причем у половины больных признаки органной дисфункции отмечаются уже в первые сутки заболевания. Острые кардиальные нарушения чаще наблюдаются у больных, имеющих хроническую сердечно-сосудистую патологию (относительный риск 4,3), и риск их возникновения коррелирует с классом шкалы PSI (37–43% при классах IV–V). Максимальный риск сердечно-сосудистых событий наблюдается в первые 24 ч с момента госпитализации. **Таким образом, рутинный подход к больному с ВП должен включать строгую оценку сопутствующих заболеваний, а выявление обострения (декомпенсации) должно рассматриваться в качестве маркера ТВП, требующего интенсивного мониторинга.**

Отягощенный социальный статус. Несмотря на единодушное мнение большинства экспертов о необходимости учета социальных факторов при

Таблица 3. IDSA/ATS критерии ТВП

«Большие» критерии:

- выраженная ДН, требующая ИВЛ;
- септический шок (необходимость введения вазопрессоров)

«Малые» критерии¹:

- ЧДД ≥ 30 /мин.
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$;
- мультилобарная инфильтрация;
- нарушение сознания;
- уремия (азот мочевины² ≥ 20 мг/дл);
- лейкопения (лейкоциты $< 4 \times 10^9$ /л)
- тромбоцитопения (тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л);
- гипотермия ($< 36^\circ\text{C}$);
- гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии.

Примечание. ¹ — могут учитываться дополнительные критерии: гипогликемия (у пациентов без сахарного диабета), гипонатриемия, необъяснимый другими причинами метаболический ацидоз/повышение уровня лактата, цирроз, аспления, передозировка/резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов; ² — азот мочевины — по уровню мочевины (в ммоль/л/2,14).

выборе места лечения больного с ВП, лишь единичные работы посвящены изучению этой сложной проблемы. Низкий социально-экономический статус увеличивает вероятность госпитализации при ВП более чем в 50 раз даже среди пациентов, формально относящихся к группе низкого риска летального исхода (<5%).

Несколько исследований, недавно проведенных в Европе, показали, что плохой прогноз ТВП у больных, проживающих в домах престарелых, обусловлен низкими показателями функционального статуса вследствие тяжелых, а иногда и сочетанных заболеваний. Поэтому неэффективность лечения чаще обусловлена очевидными или скрытыми ограничениями к проведению интенсивной терапии, чем присутствием полирезистентного или редкого возбудителя.

Для выделения этой важной группы больных должна использоваться оценка функционального статуса, предпочтительно с помощью валидированных шкал, таких как оценка повседневной активности или оценка общего состояния по критериям ВОЗ.

Этиология

Описано более ста микроорганизмов (бактерий, вирусов, грибов, простейших), которые при определенных условиях могут являться возбудителями ВП. Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов. **К числу наиболее актуальных «типичных» бактериальных возбудителей ТВП относятся *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), энтеробактерии — *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) а также *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) и *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*).**

У некоторых категорий пациентов (недавний прием системных АМП, длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы) в этиологии ТВП существенно возрастает актуальность *P. aeruginosa*.

Среди «атипичных» возбудителей при ТВП наиболее часто выявляется *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*), меньшую актуальность представляют *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) и *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*).

Значимость анаэробов, колонизирующих полость рта и верхние дыхательные пути, в этиологии ТВП до настоящего времени окончательно не определена, что в первую очередь обусловлено ограничениями традиционных культуральных методов исследова-

ния респираторных образцов. Вероятность инфицирования анаэробами может возрастать у лиц с доказанной или предполагаемой аспирацией, обусловленной эпизодами нарушения сознания при судорогах, некоторых неврологических заболеваниях (например, инсульт), дисфагии, заболеваниях, сопровождающихся нарушением моторики пищевода.

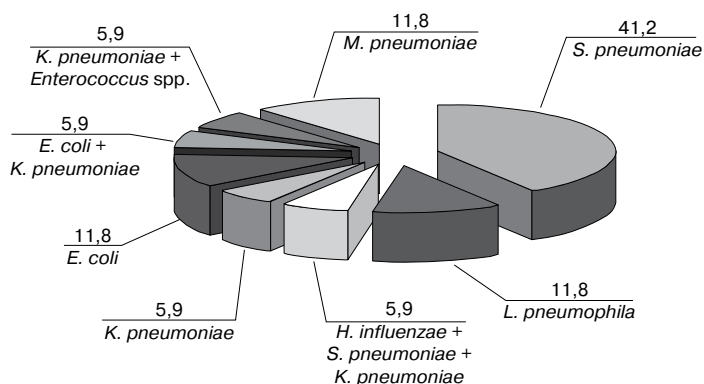
Частота встречаемости других бактериальных возбудителей — *Chlamydia psittaci* (*C. psittaci*), *Streptococcus pyogenes*, *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) и др. обычно не превышает 2–3%, а поражения легких, вызванные эндемичными микромицетами (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* и др.) в РФ встречаются чрезвычайно редко.

ТВП могут вызывать респираторные вирусы, наиболее часто вирусы гриппа, коронавирусы, риносинцитиальный вирус (РС вирус), метапневмовирус человека, бокавирус человека. В большинстве случаев инфекции, вызываемые группой респираторных вирусов, характеризуются нетяжелым течением и носят ограниченный характер, однако у лиц пожилого и старческого возраста, при наличии сопутствующих бронхолегочных, сердечно-сосудистых заболеваний или вторичного иммунодефицита, они могут ассоциироваться с развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений.

Рост актуальности вирусной пневмонии в последние годы обусловлен появлением и распространением в популяции пандемического вируса гриппа А/Н1N1pdm2009, способного вызывать первичное поражение легочной ткани и развитие быстро прогрессирующей ДН.

Различают первичную вирусную пневмонию (развивается в результате непосредственного вирусного поражения легких, характеризуется быстро прогрессирующим течением с развитием выраженной ДН) и вторичную бактериальную пневмонию, которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением гриппа. Наиболее частыми возбудителями вторичной бактериальной пневмонии у пациентов с гриппом являются *S. aureus* и *S. pneumoniae*. Частота выявления респираторных вирусов у пациентов с ВП носит выраженный сезонный характер и возрастает в холодное время года.

При ВП может выявляться ко-инфекция двумя и более возбудителями, она может быть вызвана как ассоциацией различных бактериальных возбудителей, так и их сочетанием с респираторными вирусами. Частота встречаемости ВП, вызванной



Структура бактериальных возбудителей ТВП у взрослых пациентов, % (г. Смоленск).

ассоциацией возбудителей, варьирует от 3 до 40%; по данным ряда исследований, ВП, вызванная ассоциацией возбудителей, имеет тенденцию к более тяжелому течению и худшему прогнозу.

Необходимо отметить, что частота встречаемости различных возбудителей ТВП может существенно варьировать в зависимости от географической локализации, сезона и профиля пациентов. Кроме того, вероятность инфицирования тем или иным возбудителем определяется наличием соответствующих факторов риска (табл. 4), а также

методов исследования, используемых для микробиологической диагностики.

Частота выявления различных возбудителей ВП среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, по результатам исследований в странах Европы, представлена в табл. 5.

Российские данные по этиологии ТВП остаются немногочисленными. Однако в целом они подтверждают закономерности, выявленные в зарубежных исследованиях. В ходе небольшого исследования, выполненного в Смоленске, самым частым бактериальным возбудителем ВП у лиц с тяжелым течением заболевания являлся *S. pneumoniae*, далее следовали энтеробактерии (см. рисунок). В исследовании этиологии фатальных ВП (исследовался аутопсийный материал) наиболее частыми бактериальными возбудителями являлись *K. pneumoniae*, *S. aureus* и *S. pneumoniae* — 31,4, 28,6 и 12,9% от всех выделенных изолятов соответственно.

Для некоторых микроорганизмов (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis* и других коагулазонегативных стафилококков, *Enterococcus* spp., *Neisseria* spp., *Candida* spp.) не явля-

Таблица 4. Сопутствующие заболевания/факторы риска, связанные с определенными возбудителями ВП

Заболевание/фактор риска	Возбудители
ХОБЛ/курение	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> (тяжелая ХОБЛ)
Декомпенсированный сахарный диабет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , энтеробактерии
Грипп в период эпидемии	Вирус гриппа, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, энтеробактерии (чаще <i>K. pneumoniae</i>)
Подтвержденная или предполагаемая аспирация	Энтеробактерии, анаэробы
Бронхоэктазы, муковисцидоз	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Применение внутривенных наркотиков	<i>S. aureus</i> , анаэробы, <i>S. pneumoniae</i>
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды, недавнее (≤ 2 нед) морское путешествие/проживание в гостинице	<i>Legionella</i> spp.
Тесный контакт с птицами	<i>Chlamydia psittaci</i>
Тесный контакт с домашними животными (работа на ферме)	<i>Coxiella burnetii</i>
Коклюшеподобный кашель > 2 нед	<i>Bordetella pertussis</i>
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , энтеробактерии, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. pneumoniae</i> , анаэробы
Вспышка заболевания в организованном коллективе	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , вирус гриппа

Таблица 5. Частота выявления различных возбудителей ВП у пациентов, госпитализированных в ОРИТ (по данным исследований в Европе)

Возбудитель	Частота выявления, %
<i>S. pneumoniae</i>	28
<i>Legionella</i> spp.	12
<i>Enterobacteriaceae</i>	9
<i>S. aureus</i>	9
<i>H. influenzae</i>	7
<i>C. burnetii</i>	7
<i>P. aeruginosa</i>	4
<i>C. pneumoniae</i>	4
Респираторные вирусы	3
<i>M. pneumoniae</i>	2
Не установлен	45

ется характерным развитие бронхолегочного воспаления. Их выделение из мокроты у пациентов без выраженного иммунодефицита с высокой степенью вероятности свидетельствует о контаминации материала микрофлорой верхних отделов дыхательных путей.

Необходимо отметить тот факт, что, несмотря на расширение возможностей микробиологической диагностики, примерно у половины пациентов с ТВП этиологический диагноз остается неустановленным.

Резистентность возбудителей к АМП

С точки зрения выбора режимов эмпирической АМТ при ТВП наибольшее клиническое значение представляет локальный мониторинг антибиотикорезистентности *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

***S. pneumoniae*.** Актуальной проблемой в мире является распространение среди пневмококков изолятов со сниженной чувствительностью к бета-лактамам АМП (в первую очередь — пеницилинам) и рост устойчивости к макролидам. Отличительной чертой РФ является высокий уровень резистентности *S. pneumoniae* к тетрациклинам и ко-тримоксазолу, что может быть связано с неоправданно высокой частотой их применения для лечения респираторных инфекций во второй половине XX и начале XXI века.

Данные мониторинга чувствительности клинических штаммов *S. pneumoniae* в РФ, выделенных у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями в рамках многоцентрового исследования Церберус, представлены в табл. 6.

С 2008 г. в рекомендациях Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) США

пересмотрены пограничные значения *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) пенициллина G для пневмококка, которые при парентеральном введении препарата в отношении неменингиальных изолятов составляют ≤ 2 (чувствительные), 4 (умеренно резистентные) и ≥ 8 (резистентные) мг/л соответственно.

Изменение критериев чувствительности *S. pneumoniae* к пенициллину обусловлено результатами фармакодинамических и клинических исследований, демонстрирующих высокую эффективность препарата при внутривенном введении в дозе 12 млн ЕД в сутки в отношении *S. pneumoniae* с МПК ≤ 2 мг/л, а также сохранение эффективности в отношении умеренно резистентных изолятов (МПК 4 мг/л) при использовании высоких доз (18–24 млн ЕД в сутки).

Как показывает многоцентровое исследование Церберус, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину и аминопеницилинам в РФ остается низким (2,0 и 1,4% нечувствительных изолятов соответственно). Частота выявления *S. pneumoniae*, резистентных к цефтриаксону, составляет 1,8%, а доля умеренно резистентных — 0,9%. Все пневмококки, включая *пенициллинорезистентные* (ПРН), сохраняли чувствительность к цефтаролину, который проявлял наиболее высокую активность в отношении данного возбудителя *in vitro* (см. табл. 6).

Количество резистентных *S. pneumoniae* к эритромицину составляло 8,4%; большинство макролидорезистентных *S. pneumoniae* демонстрировали устойчивость и к клиндамицину, что может свидетельствовать о преобладании в РФ MLS_B-фенотипа резистентности, обусловленного модификацией мишени и определяющего устойчивость *S. pneumoniae* ко всем макролидам, включая 16-членные, при существенном повышении значений МПК.

Высокую активность в отношении *S. pneumoniae* проявляли линезолид и респираторные фторхинолоны.

Уровень устойчивости пневмококков к тетрациклину, несмотря на существенное сокращение использования данной группы АМП в РФ в последние годы, остается высоким (33,1% нечувствительных изолятов).

***H. influenzae*.** Наибольшее клиническое значение в мире имеет рост устойчивости *H. influenzae* к аминопеницилинам, который чаще всего обусловлен продукцией β -лактамаз, гидролизующих данную группу АМП.

Как показывает исследование ПеГАС III, уровень устойчивости к аминопеницилинам среди клиниче-

Таблица 6. Чувствительность клинических изолятов *S. pneumoniae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования Церберус, 2008–2012 гг., n=706)

АМП	Распределение изолятов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Бензилпенициллин	98,0	1,7	0,3	0,03	0,25
Амоксициллин	98,6	1,3	0,1	0,03	0,125
Цефтриаксон	97,3	0,9	1,8	0,015	0,25
Цефтаролин	100,0	0	0	0,008	0,03
Эритромицин	90,8	0,8	8,4	0,03	0,25
Клиндамицин	93,2	0,1	6,7	0,03	0,06
Левифлоксацин	100,0	0	0	0,50	1,0
Тетрациклин	66,9	3,1	30,0	0,25	16,0
Линезолид	100,0	0	0	0,50	0,5

Примечание: Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные (критерии CLSI, 2013 г.).

Таблица 7. Чувствительность клинических изолятов *H. influenzae* к АМП в РФ (по данным многоцентрового исследования ПеГАС III, 2006–2009 гг., n=433)

АМП	Распределение изолятов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Амоксициллин	97,2	1,6	1,2	0,25	1,0
Амоксициллин/клавуланат	100,0	0	0	0,25	0,5
Цефтриаксон	100,0	0	0	0,03	0,03
Левифлоксацин	100,0	0	0	0,03	0,03
Моксифлоксацин	100,0	0	0	0,015	0,03
Азитромицин	100,0	0	0	0,5	1,0
Кларитромицин	99,5	0,5	0	4,0	8,0
Тетрациклин	96,2	0,5	3,3	0,25	0,5
Ко-тримоксазол	67,2	8,7	24,1	0,125	16,0

Примечание: Ч – чувствительные, УР – умеренно резистентные, Р – резистентные (критерии CLSI, 2013 г.).

ских штаммов *H. influenzae*, выделенных в РФ у пациентов с внебольничными респираторными инфекциями, остается невысоким (2,8% нечувствительных изолятов); не выявлено штаммов, устойчивых к ингибиторозащищенным аминопенициллинам (табл. 7).

Высокую активность в отношении *H. influenzae* сохраняют цефалоспорины III поколения; не выявлено изолятов, устойчивых к фторхинолонам (см. табл. 7). Наиболее высокий уровень резистентности *H. influenzae* зарегистрирован к ко-тримоксазолу (32,8% нечувствительных изолятов).

Несмотря на общие тенденции, профиль устойчивости респираторных возбудителей может отличаться в отдельных регионах, поэтому при выборе препаратов наиболее целесообразно руководствоваться локальными данными по

резистентности микроорганизмов к АМП. Кроме того, необходимо учитывать индивидуальные факторы риска выявления антибиотикорезистентных возбудителей.

Факторами риска выявления ПРП являются возраст старше 65 лет, недавняя (≤ 3 мес.) терапия бета-лактамами АМП, серьезные хронические сопутствующие заболевания, алкоголизм, иммунодефицит или иммуносупрессивная терапия, тесный контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения. Частота встречаемости ПРП увеличивается при недавнем использовании макролидов и ко-тримоксазола.

Вероятность инфицирования макролидорезистентными *S. pneumoniae* возрастает у пожилых пациентов, при применении данной группы АМП в последние 3 месяца, при недавнем использова-

нии пенициллинов или ко-тримоксазола, ВИЧ-инфекции, тесном контакте с лицами, колонизированными резистентными изолятами.

Ключевым фактором риска выявления резистентных к фторхинолонам *S. pneumoniae* является их неоднократное использование в анамнезе.

Потенциальной проблемой, способной оказать влияние на стратегию эмпирической АБТ ТВП, является распространение во внебольничных условиях *метициллинорезистентных S. aureus* (MRSA). Для некоторых стран актуальность представляют так называемые внебольничные MRSA (CA-MRSA), которые характеризуются высокой вирулентностью, обусловленной, в частности, продукцией лейкоцидина Пантона-Валентина. Инфицирование CA-MRSA нередко регистрируется у молодых ранее здоровых лиц, характеризуется развитием тяжелой некротизирующей пневмонии, серьезных осложнений (пневмоторакс, абсцессы, эмпиема плевры, лейкопения и др.) и высокой летальностью. CA-MRSA устойчивы к бета-лактамам АМП, но, как правило, сохраняют чувствительность к другим классам АМП — линкозамидам, фторхинолонам, ко-тримоксазолу.

Актуальность проблемы CA-MRSA для РФ не ясна. Исследования молекулярной эпидемиологии *S. aureus* свидетельствуют о том, что для РФ характерно распространение во внебольничных условиях не CA-MRSA, а типичных нозокомальных штаммов MRSA.

Распространенность MRSA среди взрослых с ТВП в РФ, по-видимому, не велика, хотя этот вопрос требует дополнительного изучения. Факторами риска инфицирования MRSA являются колонизация или инфекция, вызванная данным возбудителем в анамнезе, недавно перенесенные оперативные вмешательства, госпитализации или пребывание в доме престарелых, наличие постоянного внутривенного катетера, диализ, предшествующая АБТ.

Еще одна потенциальная угроза обусловлена возможным распространением во внебольничных условиях среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* изолятов, вырабатывающих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), что определяет их нечувствительность к цефалоспорином III–IV поколения, а также рост устойчивости энтеробактерий к ингибиторозащищенным антибиотикам пенициллинам и фторхинолонам, которые являются препаратами первого ряда для эмпирической терапии ТВП. Такая тенденция в РФ прослеживается в отношении возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей, но пока не исследована у пациентов с ВП.

Особенности патогенеза

По патогенезу ТВП существенно не отличается от заболевания нетяжелого течения. Основным путем инфицирования респираторных отделов легких при ВП является аспирация содержимого ротоглотки, реже наблюдается ингаляция микробного аэрозоля, крайне редко встречаются гематогенное или непосредственное распространение микроорганизмов из внелегочных очагов инфекции.

Причинами развития ВП при аспирации содержимого ротоглотки является снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, в частности механизмов самоочищения трахеобронхиального дерева, при этом попадающие в нижние дыхательные пути микроорганизмы при определенных условиях (высокая вирулентность, массивность дозы) могут вызывать воспаление.

Причины, обуславливающие при прочих равных условиях развитие тяжелого течения заболевания, окончательно не ясны. Как показывают исследования, это может быть связано как с возбудителем, так и с особенностями пациента. Со стороны микроорганизма ключевое значение имеет наличие определенных факторов вирулентности (например, продукция лейкоцидина Пантона-Валентина CA-MRSA) и механизмов защиты от действия иммунной системы (например, полисахаридная капсула *S. pneumoniae*, затрудняющая фагоцитоз), а также величина микробной нагрузки.

Со стороны макроорганизма **риск ТВП, помимо известных факторов (сопутствующие заболевания бронхолегочной системы, злоупотребление алкоголем, дефицит питания и др.), возрастает при наличии ряда генетически обусловленных дефектов со стороны иммунной системы.**

У пациентов с легионеллезной пневмонией выявлено снижение активности маннозо-связывающего лектина, важного фактора врожденного иммунитета. Некоторые полиморфизмы гена FCGR2A определяют предрасположенность к инвазивным пневмококковым инфекциям, включая развитие ТВП с бактериемией, и гена IFITM3, играющего важную роль в ограничении репликации вирусов, ответственных за тяжелое течение гриппа при инфицировании H1N1pdm2009.

Диагностика

Клиническая диагностика

При подозрении на ТВП необходимо составить индивидуальный план обследования больного. Это обусловлено тем, что классические признаки пневмонии (острая лихорадка в начале заболева-

ния, кашель с мокротой, характерные изменения при перкуссии и аускультации, лейкоцитоз и др.) у некоторых пациентов могут отсутствовать.

Учитывая быстрое прогрессирование заболевания и неблагоприятный прогноз, необходимо в кратчайшие сроки с момента подозрения на наличие ТВП предпринять усилия, направленные на подтверждение/исключение диагноза.

Диагностика ТВП включает:

- сбор эпидемиологического анамнеза;
- идентификацию пневмонии;
- выявление сепсиса и ПОН;
- выявление острой ДН;
- оценку сопутствующей патологии (включая обострения или декомпенсацию сопутствующих заболеваний).

Идентификация пневмонии. ТВП манифестирует респираторными симптомами, включающими лихорадку, острый кашель (с мокротой или без нее), одышку и боль в грудной клетке. Важные симптомы, указывающие на необходимость срочного оказания интенсивной терапии, могут быть обусловлены системными проявлениями сепсиса, ДН, либо признаками обострения/декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний.

Необходимо иметь в виду, что как минимум 30% больных с ТВП до поступления в стационар начинают прием АМП. Это приводит к изменению классической картины заболевания и возможному появлению симптомов, связанных с *нежелательными лекарственными реакциями* (НЛР).

Большинство исследований указывает на то, что отсутствие «находок» при аускультации (локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус мелкопузырчатых хрипов или крепитации) существенно снижает вероятность пневмонии как основного диагноза. В то же время результаты исследований, включавшие анализ большой базы данных пациентов с ТВП, приводят к заключению об отсутствии симптомов и их комбинаций, а также анамнестических сведений, которые позволяют как безошибочно установить диагноз ВП, так и, наоборот, исключить его.

Однако указанные ограничения не исключают ценности тщательно собранного анамнеза, жалоб и полноценного осмотра больного. Помимо помощи в установлении диагноза это может быть полезным с точки зрения уточнения этиологии ТВП.

Выявление сепсиса и полиорганной недостаточности. Сепсис — патологический процесс, осложняющий течение пневмонии, основным содержанием которого является неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов с последу-

ющим развитием воспаления и органсистемных повреждений на удалении от первичного очага.

Определение *синдрома системного воспалительного ответа* (ССВО) и классификация сепсиса, предложенная в 1992 г. международной согласительной конференцией АССП/SCCM, представлены в табл. 8.

Необходимо отметить, что сепсис, тяжелый сепсис и СШ не являются отдельными патологическими состояниями, а представляют стадии развития одного процесса. Летальность при сепсисе составляет 10–36%, тяжелом сепсисе — 18–52%, СШ — 46–82%.

Бактериемия является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Диссеминация микроорганизмов может отсутствовать или быть кратковременной. Однако этот кратковременный контакт способен запустить выброс провоспалительных цитокинов на удалении от очага инфекции.

Для оценки сепсис-ассоциированной органной недостаточности целесообразно использовать шкалу SOFA (*Sepsis-related organ failure assessment*) (Приложение 1). Шкала SOFA позволяет определять в количественном выражении тяжесть органсистемной дисфункции; нулевое значение по шкале SOFA указывает на ее отсутствие.

Выявление острой ДН.

ДН — состояние человека, при котором в условиях покоя при вдыхании воздуха парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) становится меньше 60 мм рт. ст. или парциальное напряжение углекислого газа ($PaCO_2$) превышает 45 мм рт. ст. При ТВП развивается гипоксемическая (паренхиматозная) ДН.

Она может появиться в течение нескольких часов и за это время не успевают включиться компенсаторные механизмы со стороны системы дыхания, кровообращения, кислотно-основного состояния крови.

Острая ДН характеризуется глубокой гипоксемией, трудно корригируемой кислородотерапией и респираторным алкалозом. Признаками гипоксемической острой ДН являются диспноэ, тахипноэ, рентгенологические признаки массивной альвеолярной инфильтрации, крепитация.

Гиперкапния появляется при дальнейшем прогрессировании патологического процесса, например при развитии утомления дыхательных мышц или массивного плеврита.

Клинические признаки прогрессирующей ДН:

- нарушение дыхания (одышка, постепенное уменьшение объема дыхания);

Таблица 8. Критерии диагностики сепсиса и классификация ACCP/SCCM

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
ССВО — системная реакция организма на воздействие сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется наличием двух и более признаков: – температура ≥ 38 °C или ≤ 36 °C; – ЧСС ≥ 90 /мин; – ЧДД > 20 /мин или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм рт. ст.); – лейкоциты крови $> 12 \times 10^9$ /л или $< 4 \times 10^9$ /л, или $> 10\%$ незрелых форм
Сепсис — синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов	Наличие очага инфекции и двух и более признаков ССВО
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии (проявлением последней, в частности, является повышение концентрации лактата, олигурия, острое нарушение сознания)
Септический шок	Тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов
Дополнительные определения	
Синдром полиорганной дисфункции	Дисфункция по двум и более системам
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

- нарастающая неврологическая симптоматика (безразличие, агрессивность, возбуждение, заторможенность, кома);
- сердечно-сосудистые нарушения (тахикардия, стойкое повышение АД при гиперкапнии, декомпенсация сердечной деятельности).

Рентгенологическая диагностика

Лучевое исследование больных с известной или предполагаемой ВП направлено на выявление признаков воспалительного процесса в легких и возможных его осложнений, а также оценку их динамики под влиянием выбранного лечения. Большое значение также имеет дифференциальная диагностика выявленных в легких изменений с другими патологическими процессами, имеющими сходные с ТВП клинические проявления.

Лучевое исследование больных ТВП должно начинаться с обзорной рентгенографии органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях. При неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции. В практической работе полноформатная пленочная рентгенография часто заменяется крупнокадровой флюорографией или цифровой флюорографией, которая в этих случаях выполняется в аналогичных проекциях. У большинства пациентов флюорография позволяет подтвердить или исключить наличие воспалительного процесса в легочной ткани, особенно при распространении его на один или

несколько бронхолегочных сегментов. При сомнительных результатах флюорографии целесообразно выполнение полноформатной рентгенографии.

Рентгеноскопия в настоящее время не является обязательной и тем более первичной методикой рентгенологического исследования больных ТВП. Применение рентгеноскопии ограничено клиническими ситуациями, в которых необходимо дифференцировать изменения в легочной ткани и скопления жидкости в плевральной полости. Изменение положения тела при рентгеноскопии позволяет выявить смещение свободного плеврального выпота и наметить место для выполнения плевральной пункции. Однако в настоящее время эта задача все чаще решается с помощью трансторакального *ультразвукового исследования (УЗИ)* плевры и плевральной полости.

У 2–5% больных ВП рентгенологическая картина не типична или клинические проявления, сходные с пневмонией, обусловлены другим патологическим процессом. В этих случаях рентгенографическое исследование может быть дополнено рядом специальных методик, среди которых наибольшее клиническое значение имеет КТ.

Показания к КТ легких при предполагаемой ТВП:

- у пациента с очевидной клинической симптоматикой пневмонии изменения в легких на рентгеновских снимках отсутствуют;
- нетипичные для ВП изменения на рентгенограммах, и любые сомнения в правильности такой

трактовки являются веским аргументом в пользу проведения КТ;

– рецидивирующая пневмония или затяжная пневмония, при которой длительность существования инфильтративных изменений в легочной ткани превышает один месяц. В обоих случаях причиной повторного возникновения или длительного сохранения изменений в легочной ткани может являться стеноз крупного бронха, обусловленный, в том числе, и злокачественным новообразованием.

УЗИ больных ТВП применяется для оценки состояния плевры и плевральной полости при развитии парапневмонических экссудативных плевритов. Другие методы лучевого исследования, в частности радионуклидное исследование, магнитно-резонансная томография, ангиография не имеют практического значения в диагностике пневмонии.

Основной рентгенологический признак ВП – локальное снижение воздушности легочной ткани (инфильтрация) за счет накопления воспалительного экссудата в респираторных отделах. Изменения чаще носят односторонний характер, распространяются на один или два бронхолегочных сегмента. Рентгенологическая и КТ-картины ВП определяются типом инфильтрации легочной ткани и стадией воспалительного процесса.

Альвеолярный тип инфильтрации (консолидация) при пневмонии наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом воздуходержащих альвеол, альвеолярных мешков, альвеолярных ходов и респираторных бронхиол. В результате часть легочной ткани становится безвоздушной. Отличительной особенностью является средняя интенсивность тени уплотненного участка легкого, тканевая плотность при КТ, а также видимость в зоне уплотнения воздушных просветов бронхов (симптом воздушной бронхографии). Такой тип изменений определяется как плевропневмония. Плевропневмония чаще встречается при инфицировании бактериальными возбудителями, особенно пневмококком.

Интерстициальный тип инфильтрации («матовое стекло») наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств. При рентгенологическом исследовании характеризуется низкой (малой) интенсивностью тени уплотненного участка. Более достоверно симптом «матового стекла» определяется при высоко-разрешающей КТ легких, улучшающей видимость стенок бронхов и элементов сосудистого рисунка в зоне инфильтрации. Такие пневмонические инфильтраты обычно определяются как интерстициальные. Они не имеют отчетливой физикальной симптоматики и могут быть не видны при

обычном рентгенологическом исследовании. Для их выявления применяется КТ. Чаще интерстициальные пневмонические инфильтраты возникают при небактериальных пневмониях.

Очаговый тип инфильтрации отличается неоднородной структурой, состоящей из многочисленных полиморфных, центрилобулярных очагов с нечеткими контурами, часто сливающихся друг с другом. В основе данного типа инфильтрации лежит переход воспалительного процесса из мелких внутривидовых бронхов в окружающую их легочную ткань. Такие изменения определяются как бронхопневмония. Двусторонние диффузные изменения могут возникать при небактериальной ИНДП.

Обратное развитие воспалительного процесса связано со снижением интенсивности тени инфильтрации вплоть до полного ее исчезновения. Длительность обратного развития пневмонии может различаться в широких пределах, но обычно составляет 3–4 недели. Контрольное рентгенологическое и КТ-исследование в эти сроки позволяет выявить нормальную картину или остаточные изменения в легких в виде локальных участков уплотнения легочной ткани или деформации легочного рисунка при отсутствии клинических симптомов заболевания. Длительность сохранения остаточных изменений не влияет на продолжительность АБТ.

Больным с медленно разрешающейся (затяжной) пневмонией, при сохранении инфильтративных изменений более одного месяца, показано полноценное бронхологическое обследование, включающее КТ и фибробронхоскопию.

Локальный постпневмонический пневмосклероз обычно является случайной находкой при рентгенологическом исследовании. Диагноз устанавливается методом исключения других заболеваний при наличии пневмонии в анамнезе. Наиболее точная характеристика изменений возможна по данным КТ.

Этиологическая диагностика ТВП

Несмотря на то что большинству пациентов с ТВП АБТ назначается эмпирически, очень важно предпринять все усилия, направленные на выявление и идентификацию возбудителей и, при возможности, определение их чувствительности к АМП. Этиотропная терапия имеет ряд преимуществ как для пациента (улучшение исхода лечения, уменьшение риска НЛР), так и для ЛПУ в целом (снижение селекции антибиотикорезистентности, сокращение затрат).

Всем пациентам с ТВП рекомендуется культуральное исследование крови, бактериоскопия

и бактериологическое исследование респираторного образца (мокрота, трахеальный аспират, образцы, получаемые при бронхоскопии) и экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии.

По показаниям могут проводиться бактериологическое исследование других клинических образцов (например, плевральной жидкости) и использоваться другие методы исследования — иммуносерологические, ПЦР, направленные на выявление и идентификацию респираторных вирусов, «атипичных» и редко встречающихся «типичных» бактериальных возбудителей.

Культуральные методы исследования. Культуральное исследование крови проводится до начала АБТ. Для проведения исследования необходимо получение двух образцов венозной крови из разных периферических вен. Общие правила получения крови для бактериологического исследования, хранения и транспортировки образцов в микробиологическую лабораторию представлены в Приложении 2.

Для культурального исследования крови предпочтительно использование коммерческих флаконов с питательными средами. При получении образцов необходимо обращать особое внимание на предупреждение их контаминации микроорганизмами, находящимися на коже пациента и перчатках медицинского персонала с целью снижения риска ложноположительных результатов.

У всех пациентов с продуктивным кашлем, не нуждающихся в ИВЛ, в возможно более ранние сроки с момента госпитализации (желательно до начала АБТ) целесообразно получение образца свободно отделяемой мокроты для культурального исследования. При непродуктивном кашле у пациентов с ТВП может быть предпринята попытка получения индуцированной мокроты, однако ее целесообразность в каждом конкретном случае должна определяться индивидуально.

В случае интубации и начала ИВЛ для культурального исследования вместо мокроты должен быть получен трахеальный аспират. Правила сбора, хранения и транспортировки респираторных образцов у пациентов с ВП представлены в Приложении 2.

Первый этап исследования мокроты предполагает бактериоскопию мазка, окрашенного по Граму, для оценки ее качества и пригодности для дальнейших исследований. Диагностический критерий качественной мокроты — наличие более 25 сегментоядерных лейкоцитов и не более 10 эпителиальных клеток в поле зрения при просмотре, как минимум, 20 полей зрения (под увеличением $\times 100$). При

несоответствии критериям качественной мокроты дальнейшее культуральное исследование образца нецелесообразно, так как в этом случае изучаемый материал может быть значительно контаминирован содержимым ротовой полости.

Выявление в мазке большого количества грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов с типичной морфологией (ланцетовидных грамположительных диплококков — *S. pneumoniae*, слабо окрашенных грамотрицательных коккобацилл — *H. influenzae* и проч.) может служить ориентиром для выбора эмпирической АБТ.

Культуральное исследование, предполагающее посев клинических образцов на селективные и дифференциально-диагностические среды и их последующую идентификацию с помощью различных методов (биохимические тесты, время-пролетная масс-спектрометрия), до настоящего времени остается основным методом диагностики ВП, вызванной *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, энтеробактериями, *S. aureus* и *P. aeruginosa*.

При подозрении на ВП, вызванную *S. aureus*, важное значение приобретает не только выделение и идентификация возбудителя, но и определение его чувствительности к оксациллину. Среди фенотипических методов детекции метициллинорезистентности наиболее часто используются тестирование диско-диффузионным методом с диском, содержащим 30 мкг цефокситина или 1 мг оксациллина, или скрининг на агаре Мюллера–Хинтона с добавлением 4% NaCl и оксациллина в концентрации 6 мг/л. Для подтверждения инфицирования MRSA разработаны коммерческие тест-системы, основанные на выявлении в клиническом материале гена *mecA* с помощью ПЦР.

Интерпретация результатов бактериоскопии и культурального исследования мокроты должна проводиться с учетом клинических данных, так как данный образец может быть контаминирован микрофлорой полости рта и верхних дыхательных путей.

При наличии плеврального выпота и условий безопасного проведения плевральной пункции (визуализация на латерограмме свободно смещаемой жидкости с толщиной слоя $>1,0$ см) рекомендуется получение образца для бактериологического исследования (Приложение 2).

Фибробронхоскопия с целью получения инвазивных респираторных образцов, в том числе *бронхоальвеолярный лаваж* (БАЛ) и биоптаты, полученные путем «защищенной» браш-биопсии, не является рутинным методом этиологической диагностики при ТВП, ее проведение определяется клиническими показаниями. Культуральное исследование инвазивных респираторных образцов

целесообразно у пациентов с подозрением на туберкулез, при наличии факторов риска инфицирования редкими и/или трудно выявляемыми другими методами возбудителями (например *Pneumocystis jirovecii*, грибы), невозможности получения качественных неинвазивных респираторных образцов, неэффективности эмпирической АБТ.

Культуральное исследование респираторных образцов с целью выявления *Legionella* spp., несмотря на 100% специфичность метода, в рутинной практике не рекомендуется, так как является дорогостоящим и трудоемким методом, чувствительность его существенно варьирует в зависимости от исследуемого материала (низкая при исследовании мокроты) и квалификации персонала.

Некультуральные методы исследования.

Среди некультуральных методов этиологической диагностики ТВП наибольшее значение имеет использование экспресс-тестов для выявления пневмококковой и легионеллезной антигенурии. Их ключевыми преимуществами являются быстрота получения результата, доступность клинического материала для исследования, возможность выполнения после начала АБТ без существенного снижения информативности (в отличие от культурального исследования).

Для экспресс-диагностики ВП, вызванной *S. pneumoniae*, наибольшее распространение в РФ получил иммунохроматографический тест, предусматривающий выявление пневмококкового клеточного полисахарида (С-полисахарида) в моче. Данный экспресс-тест демонстрирует приемлемую чувствительность (50–80%) и достаточно высокую специфичность (>90%) при ВП у взрослых по сравнению с культуральными методами. Его использование рекомендуется у всех пациентов с ТВП, особенно при невозможности получения качественного респираторного образца и при обследовании пациентов, получавших системную АБТ.

Для некультуральной диагностики ВП, вызванной *L. pneumophila* серогруппы I, разработаны иммунохроматографический тест и тест на основе иммуноферментного анализа (ИФА). Чувствительность иммунохроматографического теста для выявления *L. pneumophila* у пациентов с ВП составляет 70–95% (выше при тяжелом течении заболевания), специфичность достигает 95%.

Использование теста на легионеллезную антигенурию рекомендуется у всех пациентов с ТВП. Отрицательный тест не исключает окончательно диагноз легионеллезной пневмонии, так как он не валидирован для выявления *L. pneumophila* других серогрупп и легионелл других видов. Однако, по данным эпидемиологических исследований, на

долю *L. pneumophila* серогруппы I приходится не менее 80% случаев внебольничного легионеллеза.

Пневмококковый и легионеллезный иммунохроматографические экспресс-тесты остаются положительными в течение нескольких недель после перенесенного эпизода ВП, поэтому они имеют диагностическую ценность только при наличии клинических проявлений заболевания.

ПЦР не входит в стандарт диагностики легионеллезной ВП, но может быть рекомендована для исследования инвазивных респираторных образцов у больных с иммунодефицитом при подозрении на инфицирование другими видами *Legionella* spp. (не *L. pneumophila*), либо *L. pneumophila*, не относящимися к серогруппе I.

Для диагностики ВП, вызванной *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, применяется ПЦР и ее модификации, в частности ПЦР в реальном времени (ПЦР-РТ) и серологические методы исследования. Для выявления *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* методом ПЦР предпочтительно исследовать клинический материал из нижних дыхательных путей (мокрота, БАЛ, аспират из трахеи), при невозможности их получения можно исследовать объединенный мазок из носоглотки и задней стенки глотки. В настоящее время в РФ доступны мультиплексные тест-системы, предполагающие одновременное выявление в исследуемом материале ДНК *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*.

Рутинное использование методов этиологической диагностики «атипичных» бактериальных возбудителей при ТВП, за исключением экспресс-теста на легионеллезную антигенурию, не рекомендуется. Целесообразность их выполнения должна определяться клиническими показаниями для конкретного пациента и/или эпидемиологической обстановкой в регионе/ЛПУ.

Современные методы обнаружения респираторных вирусов основаны на выявлении РНК/ДНК возбудителей с помощью ПЦР и антигенов методами иммунохроматографии, ИФА, иммунофлюоресценции. Методы по обнаружению специфических антител в сыворотке крови (реакция связывания комплемента, реакция торможения геагглютинации, ИФА и др.) сохраняют значение в основном для ретроспективной диагностики, культуральное исследование с целью выявления и идентификации респираторных вирусов рутинно не проводится.

С точки зрения выбора АМП наибольшее клиническое значение при ТВП имеет ранняя диагностика вирусов гриппа, основным методом идентификации которых в настоящее время является ПЦР и ее модификации. Существующие тест-системы позволяют выявлять вирусы гриппа А и В,

дают возможность определения субтипа вирусов гриппа А, например пандемического варианта А/Н1N1pdm2009 и высокопатогенного вируса гриппа птиц А/Н5N1.

Обследование на грипп должно проводиться всем пациентам с ТВП во время эпидемии гриппа в регионе либо при наличии клинических или эпидемиологических данных, свидетельствующих о возможном инфицировании.

В качестве клинического материала при подозрении на грипп предпочтительнее использовать мокроту или инвазивные респираторные образцы (БАЛ, трахеальный аспират), при невозможности их получения — мазки из носоглотки и задней стенки глотки; наибольшей чувствительности удается добиться при комбинации мазков из обоих локусов. В последние годы появились экспресс-тесты для выявления антигенов гриппа А и В в респираторных образцах, основанные на ИФА или иммунохроматографическом методе. Их основным преимуществом является возможность выполнения «у постели больного» и быстрота получения результата. Однако они характеризуются вариабельной чувствительностью и специфичностью, в связи с чем могут использоваться только в качестве скрининговых тестов с необходимостью дальнейшего подтверждения результатов исследования более точными методами, в частности ПЦР.

В РФ доступны мультиплексные ПЦР тест-системы, предусматривающие одновременное выявление РНК/ДНК нескольких респираторных вирусов, в частности РС-вируса, метапневмовируса и бокавируса человека, вирусов парагриппа, аденовирусов, коронавируса, риновирусов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ТВП — одна из ведущих проблем пульмонологии и внутренних болезней. Это подтверждается высоким уровнем объективных ошибок при распознавании пневмонии даже в случае заболевания с четко очерченной клинико-рентгенологической симптоматикой. Расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов при крупозной пневмонии в крупных городах РФ достигает 25%.

ТВП приходится дифференцировать более чем со 100 заболеваниями различной этиологии. Принимая во внимание многообразие клинических синдромов, ТВП может включаться в дифференциально-диагностический поиск даже при «остром животе» и подозрении на острое нарушение мозгового кровообращения. Однако наиболее часто дифференциальный диагноз ТВП проводится со

следующими заболеваниями: инфаркт миокарда; *тромбоэмболия легочной артерии* (ТЭЛА); спонтанный пневмоторакс; бронхиальная астма/обострение ХОБЛ (табл. 9–11).

Общие рекомендации по ведению пациентов

Лечение пациентов с ТВП должно осуществляться в условиях ОРИТ. Помимо сбора анамнеза и физического обследования, диагностический минимум должен включать лабораторные и инструментальные исследования, позволяющие установить диагноз ВП, оценить степень выраженности ДН и стратегию респираторной поддержки, выявить наличие ПОН, определить прогноз. Неотъемлемой частью диагностического алгоритма является выполнение исследований, направленных на установление этиологии ТВП.

К обязательным исследованиям при ТВП относятся:

- рентгенография органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях;
- пульсоксиметрия, при $Sp(a)O_2 < 90\%$ — исследование газов артериальной крови (PO_2 , PCO_2 , рН, бикарбонаты);
- развернутый общий анализ крови с определением количества эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы;
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин);
- электрокардиографическое исследование в стандартных отведениях;
- микробиологические исследования, в том числе:
 - бактериологическое исследование респираторного образца;
 - бактериологическое исследование крови;
 - экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии;
 - исследование респираторного образца на грипп методом ПЦР (во время эпидемии в регионе, при наличии клинических и/или эпидемиологических данных).

В качестве дополнительных инструментальных методов у пациентов с ТВП могут выполняться КТ и УЗИ органов грудной клетки, фибробронхоскопия; при наличии плеврального выпота — плевральная пункция и последующее цитологическое, биохимическое и микробиологическое исследование плевральной жидкости.

Учитывая разнообразие возможных клинических сценариев, в том числе необходимость дифференциальной диагностики ТВП с разными по

Таблица 9. Дифференциальная диагностика ТВП и инфаркта миокарда

Признак	ТВП	Инфаркт миокарда
Анамнез	Часто резкое начало, накануне заболевания — переохлаждение, ОРВИ	Стенокардия, нередко признаки нестабильности незадолго до инфаркта (учащение приступов, появление их при меньшей нагрузке, увеличение потребности в нитратах)
Лихорадка	Характерный признак у большинства больных	Как правило, нехарактерна. Наблюдается при крупноочаговых формах на 2–3-й день заболевания
Болевой синдром	Может отсутствовать. Появляется при наличии сухого плеврита. Сопряжённость боли с актом дыхания	Волнообразное нарастание с локализацией (при «типичном» варианте) за грудиной. Может быть иррадиация (чаще в левую руку, челюсть, под левую лопатку), холодный липкий пот. Нехарактерна связь с дыханием. В 10–25% нет болевого синдрома
Показатели АД	Стойко снижаются по мере прогрессирования заболевания (проявление септического шока)	Нестабильность АД. Ангинозный статус сопровождается или сменяется гипотонией, кардиогенным шоком
Данные физического обследования	При осмотре может отмечаться асимметричная экскурсия грудной клетки, усиление голосового дрожания на стороне поражения. Притупление перкуторного звука над областью инфильтрации или жидкости. Аускультативно возможно появление крепитации и влажных хрипов	Варьируют от полной нормы до выраженных отклонений (расширение верхушечного толчка, появление 3- и 4-го тона, ослабление тонов, появление влажных хрипов в легких и др.)
Рентгенологическая картина	Инфильтрация, может присутствовать вовлечение корней легких на стороне поражения	Может быть неизменной! При развитии отека — расширение корней; застой по малому кругу; кардиомегалия за счёт левого желудочка
ЭКГ	Тахикардия, неспецифические изменения сердечной мышцы	Закономерная динамика и сроки. Признаки некроза мышцы сердца
ЭхоКГ	При прогрессирующей дыхательной недостаточности — дилатация и перегрузка правых отделов сердца, лёгочная гипертензия	Гипо- или акинез стенки левого желудочка в области инфаркта
Биохимические маркеры	Повышение в зависимости от характера проявлений полиорганной недостаточности	Повышен уровень тропонинов I и T, КФК, КФК-МВ, ЛДГ, АСТ
Изменение картины гемограммы	Анемия, лейкоцитоз или лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, высокие показатели СОЭ	Наклонность к эритроцитозу, «ножницы» между лейкоцитозом и СОЭ (лейкоцитоз с первых часов до 3–6 сут, по мере снижения которого с 3–4 сут отмечается ускорение СОЭ, которая может быть повышенной до 1–2 нед.)

этиологии и патогенезу заболевания, выявления и оценки степени выраженности декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний, конкретный объем лабораторного и инструментального обследования должен определяться для каждого пациента индивидуально.

Определенный интерес среди лабораторных методов при ТВП представляет исследование биомаркеров воспаления, в частности количественное определение прокальцитонина. Уровень прокальцитонина коррелирует с тяжестью состояния пациентов с ВП, прогнозом и этиологией (выше при бактериальной инфекции по сравне-

нию с инфицированием респираторными вирусами).

Всем пациентам с ТВП показано назначение системных АМП и адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются другие фармакологические методы лечения — системные ГКС, иммуноглобулины, респираторная поддержка.

С целью профилактики системных тромбоэмболий при ТВП показано назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина, для профилактики стрессовых язв используются антисекреторные препараты; реко-

Таблица 10. Дифференциальная диагностика ТВП, астматического статуса и пневмоторакса

Признак	ТВП	Астматический статус	Пневмоторакс
Клинический фон	Может быть не отягощен	Бронхиальная астма в анамнезе; передозировка бета ₂ -агонистов; неадекватная стероидная терапия или синдром отмены; экспозиция аллергена	Локальные изменения в лёгких после специфических и неспецифических воспалительных заболеваний, буллёзная эмфизема, травма, кистозная гипоплазия и т. д. Астеническая конституция
Характер морфологических изменений	Очагово-сливное бактериальное воспаление. Может быть деструкция, плеврит.	Закупорка бронхиол слизью, спазм, отек	Дефекты плевры (разрыв)
Положение больного	Горизонтальное, чаще на больном боку	Сидячее, полусидячее	Сидячее, полусидячее
Боль в груди	Не обязательный признак	Зачастую нет (возможно чувство стеснения в груди, мышечные боли)	Всегда!
Удушье	Может отсутствовать	Есть экспираторное	Есть при напряжённом пневмотораксе
Цианоз	Крайне редко	Может быть тёплый, диффузный	Может быть
АД	Стойко снижается по мере прогрессирования заболевания (проявление септического шока)	Норма или повышено	Снижено
Данные физического обследования	При осмотре может отмечаться асимметричная экскурсия грудной клетки, усиление голосового дрожания на стороне поражения. Притупление перкуторного звука над областью инфильтрации или жидкости. Аускультативно возможно появление крепитации и влажных хрипов	Эмфизематозная грудная клетка, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, коробочный перкуторный звук над лёгкими, свистящие хрипы (в крайне тяжёлых случаях — немое лёгкое)	Ассиметрия грудной клетки (выбухание поражённой половины), ослабление голосового дрожания на стороне поражения, тимпатический перкуторный звук, ослабление дыхания
Рентгенологическая картина	Инфильтрация, участки деструкции	Острая эмфизема, низкое стояние купола диафрагмы с обеих сторон	Отсутствие лёгочного рисунка, коллабирванное лёгкое, смещение средостения в противоположную сторону, уплощение купола диафрагмы на стороне поражения

мендуется ранний перевод пациентов на энтеральное питание, расширение двигательной активности.

Антимикробная терапия

I. Антибактериальные препараты

Бета-лактамы антибиотиков. Бета-лактамам принадлежит ведущая роль в лечении ТВП, что обусловлено их мощным бактерицидным действием в отношении ряда ключевых возбудителей ВП, в первую очередь *S. pneumoniae*, низкой токсичностью, многолетним опытом эффективного и безопасного применения. Несмотря на рост МПК бензилпенициллина для *S. pneumoniae*,

при адекватном дозировании препарат сохраняет высокую эффективность в отношении подавляющего большинства клинических изолятов данного возбудителя.

Ампициллин, помимо высокой активности в отношении *S. pneumoniae*, действует на штаммы *H. influenzae*, не продуцирующие β-лактамазы. Преимуществом ингибиторозащищенных аминопенициллинов является активность в отношении β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, метициллиночувствительных *S. aureus*, энтеробактерий и неспорообразующих анаэробов, продуцирующих чувствительные к ингибиторам β-лактамазы. Оксициллин может

Таблица 11. Дифференциальная диагностика ТВП и ТЭЛА

Признак	ТВП	ТЭЛА
Клинический фон	Может быть неотягощен	Флеботромбоз, хронический тромбоз: послеоперационный период, сердечно-сосудистая патология, онкологическое заболевание, длительный постельный режим, гиподинамия
Характер морфологических изменений	Очагово-сливное бактериальное воспаление. Может быть деструкция, плеврит	Окклюзия тромбом ветвей лёгочной артерии
Боль в груди	Может отсутствовать	Часто
Удушье	Крайне редко	Есть периодически, может нарастать; инспираторное
Данные физического обследования	При осмотре может отмечаться асимметричная экскурсия грудной клетки, усиление голосового дрожания на стороне поражения, притупление перкуторного звука над областью инфильтрации или жидкости. Аускультативно возможно появление крепитации и влажных хрипов.	Признаки острого лёгочного сердца, со стороны лёгких в первые дни (до развития инфаркта лёгкого) зачастую нет никаких изменений
Рентгенологическая картина	Инфильтрация, участки деструкции	Выбухание лёгочного конуса, зоны олигемии, дисковидные ателектазы, фокусы уплотнения, реакция плевры

назначаться при ВП, вызванной метициллиночувствительным *S. aureus*.

Среди цефалоспоринов ключевыми препаратами для эмпирической терапии ТВП являются цефотаксим и цефтриаксон, которые сохраняют активность в отношении большинства штаммов *S. pneumoniae*, характеризуются высокой активностью против *H. influenzae* и ряда энтеробактерий. Важным фармакокинетическим преимуществом цефтриаксона является длительный период полувыведения, позволяющий вводить его однократно в сутки. Одним из недостатков цефалоспоринов III поколения является низкая исходная активность в отношении *S. aureus*.

Цефалоспорины III поколения с антисинегной активностью (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам), а также цефепим используются при инфицировании *P. aeruginosa*; цефазолин может назначаться при ВП, вызванной метициллиночувствительным *S. aureus*.

В 2012 г. в РФ для лечения ВП у взрослых зарегистрирован новый цефалоспорин из группы анти-MRSA цефемов — цефтаролин. Ключевыми преимуществами препарата является высокая активность в отношении *S. pneumoniae*, в том числе изолятов, резистентных к аминопенициллинам, цефтриаксону, макролидам и фторхинолонам, а также действие на MRSA. По клинической и микробиологической эффективности у госпитализированных пациентов с ВП, нуждающихся в парентеральной АБТ, препарат не уступал цефтриаксону, а у пациентов с пневмококковой ВП превосходил последний. Как

и «классические» цефалоспорины III поколения, препарат не действует на *неферментирующие, грамотрицательные бактерии* (НФГБ), в том числе *P. aeruginosa* и энтеробактерии, вырабатывающие БЛРС.

Среди карбапенемов ключевое место в режимах эмпирической АБТ ВП принадлежит эртапенему, обладающему высокой активностью в отношении большинства «типичных» бактериальных возбудителей, за исключением MRSA и *P. aeruginosa*. Имипенем и меропенем являются препаратами выбора при подозрении на инфицирование *P. aeruginosa*. Все карбапенемы могут использоваться у пациентов с факторами риска аспирации, данная группа АМП сохраняет активность против БЛРС-продуцирующих энтеробактерий.

Для всех бета-лактамов характерно отсутствие клинически значимой активности в отношении «атипичных» бактериальных возбудителей (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*).

Макролиды. Основным преимуществом макролидов при лечении пациентов с ТВП является высокая активность в отношении «атипичных» микроорганизмов, в первую очередь *L. pneumophila*. Макролиды используются при лечении легионеллезной пневмонии, являются препаратами выбора при ВП, вызванной *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*.

Необходимо отметить, что применение макролидов в комбинации с бета-лактамами улучшает прогноз при ТВП, включая пациентов с пневмо-

кокковой бактериемией, что может быть связано с наличием у макролидов дополнительных неантимикробных эффектов (противовоспалительная, иммуномодулирующая активность). В нескольких наблюдательных исследованиях и основанном на их результатах метаанализе у пациентов с ВП, находящихся в критическом состоянии, комбинация бета-лактаминового АМП с макролидом обеспечивала лучший прогноз в сравнении с комбинацией бета-лактама + фторхинолон.

Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) хорошо проникают в бронхиальный секрет и легочную ткань, создавая в них концентрации, превышающие таковые в сыворотке крови, характеризуются благоприятным профилем безопасности и отсутствием перекрестной аллергии с бета-лактаминами антибиотиками.

Фторхинолоны. Среди препаратов данной группы наибольшее значение при ТВП имеют «респираторные» фторхинолоны — моксифлоксацин и левофлоксацин, которые активны в отношении большинства ключевых возбудителей, включая *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, энтеробактерии, метициллинчувствительные *S. aureus* (MSSA), «атипичные» бактериальные патогены. Необходимо отметить, что у препаратов есть ряд особенностей — в частности, моксифлоксацин обладает более высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* и неспорообразующих анаэробов, а левофлоксацин активнее против *P. aeruginosa*.

Хорошие микробиологические характеристики препаратов сочетаются с благоприятными фармакокинетическими параметрами (длительный период полувыведения, высокие концентрации в бронхиальном секрете и легочной ткани).

Левофлоксацин и моксифлоксацин в комбинации с цефалоспорином III поколения являются альтернативным режимом эмпирической терапии ТВП. Следует отметить, что эффективность монотерапии респираторными фторхинолонами у госпитализированных пациентов, нуждающихся в парентеральной АБТ, изучалась в ряде клинических исследований. В частности, в наиболее крупном исследовании MOTIV у госпитализированных пациентов, относящихся к III–V классам риска по шкале PORT, моксифлоксацин по клинической и микробиологической эффективности не уступал комбинации левофлоксацина с цефтриаксоном. Однако в данное исследование не включались пациенты с ВП, находящиеся в критическом состоянии, нуждающиеся в ИВЛ и назначении вазопрессоров. В связи с этим возможность рутинного использования респираторных фторхинолонов в монотерапии при ТВП требует дополнительного изучения.

Фторхинолоны являются препаратами выбора при легионеллезе, наряду с макролидами могут использоваться при лечении ВП, вызванной *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*. Ципрофлоксацин применяется у пациентов с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa*.

Препараты других групп. Среди аминогликозидов у пациентов с ТВП определенное значение имеют препараты II–III поколения (амикацин, гентамицин и др.), обладающие значимой активностью против НФГБ (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). Следует отметить, что аминогликозиды не активны в отношении *S. pneumoniae*, создают низкие концентрации в бронхиальном секрете и мокроте, для них характерно развитие ряда серьезных НЛР (нефро- и ототоксическое действие, нервно-мышечная блокада). В связи с этим показание к применению данной группы ЛС у пациентов с ТВП должны быть строго ограничены: они могут назначаться как компонент эмпирической терапии у пациентов с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa*, либо для этиотропной терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. (также в комбинации с бета-лактамами или фторхинолонами).

Ванкомицин характеризуется высокой активностью в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, в первую очередь MRSA и *S. pneumoniae*, с чем связаны основные возможности применения препарата у пациентов с ТВП. Препарат может назначаться пациентам с предполагаемым или подтвержденным инфицированием MRSA, а также использоваться у пациентов с пневмонией, вызванной *пенициллинорезистентными пневмококками* (ППП). Следует отметить, что ванкомицин отличает вариабельная фармакокинетика, его применение должно сопровождаться проведением терапевтического лекарственного мониторинга; в случае инфицирования изолятами *S. aureus* с МПК $\geq 1,5$ мкг/мл возрастает риск клинической неудачи при стандартном режиме дозирования.

Линезолид является единственным доступным в настоящее время в клинической практике оксазолидиноном. Основное клиническое значение препарата при ТВП, как и ванкомицина, связано с высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* (в т. ч. ППП) и MRSA. Наряду с ванкомицином линезолид может использоваться у пациентов с пневмококковой пневмонией, включая случаи инфицирования ППП, а также назначаться пациентам с MRSA-инфекцией. Преимуществами линезолида в случае инфицирования MRSA по сравнению с ванкомицином является меньший риск нефротоксического эффекта, более предсказуемая фармакокинетика,

а также наличие пероральной ЛФ с высокой биодоступностью, что позволяет использовать линезолид в режиме ступенчатой терапии.

Линкозамиды (в первую очередь клиндамицин) могут использоваться при подтвержденном инфицировании MSSA, а также при предполагаемой аспирации, но в составе комбинированной терапии; альтернативой клиндамицину при аспирационной ВП может быть метронидазол.

Сравнительная активность антибактериальных препаратов в отношении ключевых бактериальных возбудителей ТВП представлена в табл. 12.

II. Противовирусные препараты

Среди противовирусных препаратов наибольшее клиническое значение при ТВП имеют ингибиторы нейраминидазы — осельтамивир и занамивир, обладающие высокой активностью в отношении вирусов гриппа А и В.

Применение ингибиторов нейраминидазы у критически больных пациентов, инфицированных вирусами гриппа, улучшает прогноз, а также сокращает продолжительность выделения вируса, причем эффективность препаратов выше при их раннем назначении (≤ 48 ч с момента появления симптомов). Среди циркулирующих в настоящее время вирусов гриппа А (H3N2, H1N1pdm2009) устойчивые к осельтамивиру штаммы встречаются редко, все они сохраняют чувствительность к занамивиру.

Осельтамивир и занамивир обладают сопоставимой эффективностью при гриппе, однако у больных в критическом состоянии, нуждающихся в ИВЛ, препаратом выбора является выпускающийся в пероральной лекарственной форме осельтамивир. Занамивир также должен с осторожностью применяться у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой ввиду потенциального риска усиления бронхообструкции.

Выбор режимов эмпирической АМТ при ТВП

При ТВП назначение антибиотиков должно быть неотложным; отсрочка с началом АБТ на 4 ч и более существенно ухудшает прогноз. В случае развития СШ это время целесообразно сократить до 1 ч.

Стартовая АБТ ТВП предполагает внутривенное введение АМП, так как данный путь доставки обеспечивает наиболее высокую и предсказуемую биодоступность, не зависящую от полноты и скорости всасывания препаратов в ЖКТ. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии.

Выбор режима эмпирической АМТ ТВП зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа (табл. 13).

У пациентов без факторов риска эмпирическая АБТ предусматривает назначение препаратов, активных в отношении наиболее вероятных «типичных» бактериальных возбудителей (в первую очередь *S. pneumoniae*) и «атипичных» — *L. pneumophila*. Препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, цефепим, цефтаролин, ингибиторозащищенные аминопенициллины или эртапенем, которые должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения.

Указанные режимы терапии в целом характеризуются сопоставимой эффективностью, выбор конкретного бета-лактама может определяться рядом дополнительных факторов: сопутствующими заболеваниями, наличием препаратов в ЛПУ, затратной эффективностью. В регионах с более высокой распространенностью ПРП, при наличии индивидуальных факторов риска инфицирования ПРП предпочтение следует отдавать цефтаролину. У пожилых пациентов с множественной сопутствующей патологией и высоким риском неблагоприятного прогноза, обитателей домов престарелых определенными преимуществами может обладать эртапенем. При развитии ВП у пациентов с гриппом предпочтительны ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефтаролин и цефепим в силу их более высокой антистафилококковой активности.

Альтернативным режимом эмпирической АБТ ТВП без дополнительных факторов риска является комбинация респираторного фторхинолона (моксифлоксацин, левофлоксацин) с цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Имеются данные отдельных клинических исследований о сопоставимой эффективности монотерапии респираторными фторхинолонами и комбинированной терапии (бета-лактамный антибиотик + макролид, бета-лактамный антибиотик + фторхинолон) у пациентов с ТВП. Однако подобные исследования немногочисленны, большая часть из них носила нерандомизированный характер, либо не включала наиболее тяжелых пациентов, поэтому более надежной, особенно у больных, находящихся в критическом состоянии (интубация, СШ), остается комбинированная АБТ.

У лиц с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* препаратами выбора являются бета-лактамные АБП с антисинегнойной активностью

Таблица 12. Активность различных антибиотиков в отношении ключевых возбудителей ТВП

Название АМП	<i>S. pneumoniae</i> (ПЧП)	<i>S. pneumoniae</i> (ППП)	<i>H. influenzae</i>	<i>Legionella</i> spp.	<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	<i>Enterobac-</i> <i>teriaceae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Анаэробы ¹
Бензилпенициллин	+++	0	+	0	0	0	0	0	+
Аминопенициллины	+++	++	++	0	0	0	0	0	+
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	+++	++	+++	0	+++	0	+	0	+++
Пиперациллин/тазобактам	+++	0	+++	0	+++	0	+++	+++	+++
Оксациллин	+	0	0	0	+++	0	0	0	0
Цефотаксим, цефтриаксон	+++	++	+++	0	+	0	++	0	+
Цефтазидим	+	0	+++	0	0	0	++	+++	+
Цефоперазон/сульбактам	+	0	+++	0	0	0	+++	++	++
Цефепим	+++	++	+++	0	+++	0	++	+++	+
Цефтаролин	+++	+++	+++	0	+++	++	++	0	0
Эртапенем	+++	++	+++	0	++	0	+++	0	+++
Имипенем, меропенем	+++	++	+++	0	+++	0	+++	+++	+++
Макролиды	++	+	+	+++	++	0	0	0	0
Моксифлоксацин	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	+	++
Левифлоксацин	++	++	+++	+++	++	+	++	++	0
Ципрофлоксацин	+	+	+++	+++	+	0	+++	+++	0
Ванкомицин	++	++	0	0	++	+++	0	0	0
Линезолид	+++	+++	+	0	+++	+++	0	0	0
Аминогликозиды II–III поколения	0	0	+	0	+	0	+++	++	0
Клиндамицин	++	+	+	0	+++	+	0	0	+++

Примечание: +++ высокая активность, подтверждённая клиническими данными, может быть препаратом выбора; ++ активность, подтверждённая клиническими данными, может быть препаратом альтернативы, + низкая активность АМП; 0 – отсутствие клинически значимой активности (в некоторых случаях активность только *in vitro*);
¹ при отсутствии активности против грам(–) анаэробов препарат рассматривается как неактивный.

Таблица 13. Рекомендации по эмпирической АБТ при ТВП

Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹ и аспирации
Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в
Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i> ¹
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + цiproфлоксацин или левофлоксацин в/в ² или пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения ³ в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения ³ в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в
Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в
При наличии показаний всем пациентам дополнительно к АБТ могут назначаться осельтамивир ⁴ внутрь или занамивир ингаляционно
Примечание. ¹ – длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП ² – левофлоксацин назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки ³ – могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных / локальных данных по чувствительности <i>P. aeruginosa</i> ⁴ – у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру

(пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем) в сочетании с цiproфлоксацином или левофлоксацином в высокой дозе. Бета-лактамы с антисинегнойной активностью можно комбинировать с аминогликозидами II–III поколения и макролидами, либо респираторными фторхинолонами (см. табл. 13).

При документированной/предполагаемой аспирации препаратами выбора являются ингибиторозащищенные бета-лактамы, карбапенемы, либо комбинация цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности с клиндамицином или метронидазолом.

Рутинное назначение препаратов, активных в отношении MRSA (ванкомицин, линезолид), в режимах эмпирической АБТ ТВП не рекомендуется ввиду ожидаемой незначительной распространенности возбудителя в РФ.

В дополнение к АБП у пациентов с клиническими симптомами, предполагающими инфицирование вирусами гриппа, рекомендуется назначение ингибиторов нейраминидазы. Противовирусные препараты могут назначаться эмпирически пациентам с ВП, которые находятся в критическом состоянии в период сезонного подъема заболева-

емости гриппом в регионе (терапию целесообразно отменить в случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на грипп методом ПЦР).

Рекомендации по этиотропной АМТ ТВП

Рекомендации по выбору АМП в случае выявления конкретного возбудителя ТВП представлены в табл. 14. Следует отметить, что, несмотря на эмпирический выбор АМП для стартовой терапии, у пациентов с ТВП должны быть предприняты максимальные усилия, направленные на установление возбудителя ВП с последующей де-эскалацией АМТ и назначением препаратов, наиболее активных в отношении выявленного возбудителя.

Оценка эффективности стартового режима АБТ

Первоначальная оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, ДН и ПОН. Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют

симптомы заболевания или развиваются осложнения, АБТ расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо пересмотреть выбранный режим АБТ.

При неэффективности АБТ на втором этапе необходимо провести обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений ВП и проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований.

При положительной динамике следует рассмотреть возможность перевода пациента на пероральные АБП в рамках ступенчатой терапии. Ступенчатая АБТ предполагает двухэтапное применение АБП, при котором терапия начинается с внутривенного введения антибиотика с последующим переходом на пероральный прием того же препарата, либо АБП с сходным спектром активности и механизмом действия. Переход осуществляется сразу после стабилизации клинического состояния пациента.

Цель ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной АБТ, что обеспечивает сокращение сроков пребывания пациента в стационаре и риска осложнений, уменьшение стоимости лечения при сохранении высокой клинической эффективности. Оптимальным вариантом ступенчатой АБТ является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же АБП. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам. Важнейшим критерием выбора АБП для второго этапа ступенчатой терапии является высокая и предсказуемая биодоступность при приеме внутрь.

Для ступенчатой терапии можно использовать следующие АБП: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, левофлоксацин, моксифлоксацин, кларитромицин, азитромицин, линезолид, клиндамицин. Для некоторых АБП, не имеющих ЛФ для перорального применения, возможна замена на близкие по антимикробному спектру препараты (например цефотаксим, цефтриаксон → амоксициллин/клавуланат).

Переход с парентерального на пероральный режим АБТ должен осуществляться при стабилизации гемодинамических показателей пациента, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов и признаков ВП.

При принятии решения о переходе на пероральный прием АБП целесообразно использовать следующие критерии:

- снижение температуры тела до субфебрильных цифр ($<37,5^{\circ}\text{C}$) при двух измерениях с интервалом 8 ч;

- уменьшение выраженности одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика со стороны других симптомов и признаков заболевания;
- отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ;
- согласие (настроенность) пациента на пероральное лечение.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения АБП появляется в среднем через 2–4 дня с момента начала лечения.

Продолжительность АБТ

Оптимальная продолжительность применения АБП при ВП до настоящего времени не определена. Метаанализ исследований, оценивавший исходы лечения у пациентов с ВП относительно коротким (<7 дней) и более длительным (>7 дней) курсом АБТ, не выявил различий между группами, однако в него не включались пациенты, госпитализированные в ОРИТ.

Выбор оптимальной продолжительности АБТ у пациентов с ВП зависит от различных факторов — возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, наличия осложнений, скорости «ответа» на стартовую АБТ, характеристик назначенного АБП, выявляемых возбудителей.

По мнению экспертов, при ВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней. Более длительные курсы АБТ (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S. aureus*, *Legionella* spp., НФГБ (*P. aeruginosa* и др.). **Длительность применения противовирусных препаратов (осельтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней.**

При решении вопроса об отмене АБП рекомендуется руководствоваться следующими критериями:

- температура тела $\leq 37,2^{\circ}\text{C}$;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (ЧДД <20 в мин);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов $<10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<80\%$, незрелых форм $<6\%$;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме органов грудной клетки (при ее выполнении в указанные сроки).

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее модификации. В подавляющем

большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография органов грудной полости не является критерием при решении вопроса об отмене АБП, а сохраняющаяся инфильтрация — показанием к продолжению АБТ у пациентов с положительной клинической динамикой.

Однако в случае длительно сохраняющейся клинической, лабораторной и рентгенологической симптоматики необходимо провести дифференциальную диагностику ТВП с другими заболеваниями. Рекомендации по режимам дозирования АБП при ТВП представлены в Приложении 3.

Таблица 14. Рекомендации по этиотропной АБТ ТВП при инфицировании наиболее частыми возбудителями

Возбудитель	Препараты выбора ¹	Альтернативные препараты ¹
<i>S. pneumoniae</i> пенициллиночувствительные штаммы	Ампициллин	ЦС: – цефотаксим – цефтаролин – цефтриаксон ФХ: – левофлоксацин – моксифлоксацин
<i>S. pneumoniae</i> пенициллинорезистентные штаммы	ЦС: – цефотаксим – цефтаролин – цефтриаксон ФХ: – моксифлоксацин – левофлоксацин	Ванкомицин Линезолид
<i>H. influenzae</i>	ИЗП: – амоксициллин/клавуланат – ампициллин/сульбактам ЦС: – цефепим – цефотаксим – цефтаролин – цефтриаксон ФХ: – левофлоксацин – моксифлоксацин	Карбапенемы: – имипенем – меропенем – эртапенем
<i>S. aureus</i> метициллиночувствительные штаммы	Оксациллин ИЗП: – амоксициллин/клавуланат – ампициллин/сульбактам	ФХ: – левофлоксацин – моксифлоксацин Линезолид
<i>S. aureus</i> метициллинорезистентные штаммы	Линезолид	Ванкомицин Цефтаролин ²
<i>Legionella</i> spp.	Левофлоксацин ± рифампицин Азитромицин ± рифампицин	Доксициклин ± рифампицин
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС -)	ЦС: – цефепим – цефотаксим – цефтаролин – цефтриаксон	Карбапенемы: – имипенем – меропенем – эртапенем ФХ: – левофлоксацин – моксифлоксацин – офлоксацин – цiproфлоксацин ИЗП: – амоксициллин/клавуланат – ампициллин/сульбактам
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС +)	Карбапенемы: – имипенем – меропенем – эртапенем	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам

Продолжение табл. 14 на с. 112

Окончание табл. 14

<i>P. aeruginosa</i>		Карбапенемы: – имипенем – меропенем ЦС: – цефепим – цефтазидим Пиперациллин/тазобактам Ципрофлоксацин ±АГ: – амикацин – гентамицин – тобрамицин
<i>S. burnetii</i>	Доксициклин	Моксифлоксацин Левофлоксацин

Примечание: АГ – аминогликозиды, ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины, ФХ – фторхинолоны,

ЦС – цефалоспорины.

¹ – для всех препаратов путь введения только внутривенный; ² – только при подтвержденной чувствительности возбудителя.

Неантимикробная адьювантная терапия

Необходимость поиска новых подходов к лечению ТВП обусловлена высокой летальностью в данной группе пациентов, несмотря на адекватную АБТ, которая ассоциируется, прежде всего, с наличием в исходном состоянии СШ и ПОН.

Обоснованность применения определенных ЛС в качестве адьювантной терапии определяется пониманием механизмов реализации системного воспаления у пациентов с ТВП, осложненной сепсисом.

У пациентов с клиническими проявлениями *системной воспалительной реакции* (СВР) в острую фазу болезни в системном кровотоке регистрируется повышение уровня провоспалительных медиаторов, в первую очередь фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкинов (ИЛ)-1, -6 и -8.

Формирование органной дисфункции на фоне персистенции СВР сопровождается дальнейшим повышением уровня провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-8 и др.). Рост содержания ключевых провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 не компенсирует «воспалительный натиск» и не в состоянии адекватно поддержать баланс в системе воспаление – противовоспаление. Нарастание медиаторного воспалительного ответа совпадает с повышением тяжести органной дисфункции и увеличением риска неблагоприятного прогноза.

Наряду с гистогормонами значимая роль в поддержании СВР и формирования синдрома ПОН принадлежит молекулам, образующимся в результате тканевого повреждения, таким как НМГВ1 (high mobility group box protein), НСП (heat shock protein) и др.

Среди ЛС, относящихся к адьювантной терапии ТВП, наибольший интерес в настоящее время

представляют системные ГКС, внутривенные ИГ, некоторые иммуностимуляторы. Среди перспективных ЛС можно рассматривать группу статинов и препараты селена.

Глюкокортикостероиды. Целесообразность назначения ГКС рассматривается в первую очередь при ТВП, осложненной СШ. При прогрессирующем системном воспалении, возникшим в результате инфекции, сопровождающимся развитием органических нарушений, ГКС способствуют ограничению его деструктивного влияния с помощью геномных и негеномных эффектов. С негеномным действием ГКС связано уменьшение агрегации тромбоцитов и уровня молекул эндотелиальной адгезии в крови. Геномное действие в зависимости от конечного эффекта подразделяют на репрессивное и активирующее. Репрессивное заключается в торможении синтеза и секреции провоспалительных медиаторов, активирующее – в увеличении субпопуляции моноцитов с противовоспалительными свойствами, которые быстро проникают в ткани, охваченные воспалением.

Среди ГКС в терапии СШ предпочтение отдается гидрокортизону. Выбор данного ЛС обусловлен тем, что, наряду с общими эффектами, гидрокортизон является синтетическим аналогом кортизола, которому принадлежит ключевая роль в поддержании естественной адаптивной реакции на стресс, регуляции сосудистого тонуса и поддержании целостности эндотелия. Оптимизация гемодинамики под влиянием низких доз гидрокортизона связана с задержкой натрия и воды, восстановлением чувствительности α -адренорецепторов к катехоламинам. На фоне применения гидрокортизона наступает репрессия генов, кодирующих синтез ионизированной NO-синтетазы (iNOS) и снижение содержания монооксида азота. В наибольшей степени позитивный гемодинамический эффект

гидрокортизона наблюдается у лиц с относительной надпочечниковой недостаточностью.

В выполненных к настоящему времени мета-анализах применение гидрокортизона у пациентов с СШ сопровождалось более быстрым и устойчивым регрессом индекса тяжести органной дисфункции, статистически значимым увеличением доли больных, вышедших из шока, сокращением длительности вазопрессорной поддержки и ИВЛ, уменьшением сроков пребывания в ОРИТ. При этом не выявлено увеличения риска таких клинически значимых НЛР ГКС, как суперинфекция, желудочно-кишечные кровотечения и полинейропатия.

Между тем отсутствие однозначного позитивного влияния гидрокортизона в низких дозах на выживаемость является причиной существования разных точек зрения в отношении конкретных показаний для его назначения при СШ.

В последнее десятилетие усилились дискуссии по поводу целесообразности добавления низких доз ГКС в терапию ОРДС у больных без СШ. Этому способствовало, с одной стороны, появление новых сведений о роли ГКС — в частности, активация ГКС-рецепторов на альвеоцитах, макрофагах и ряде циркулирующих клеток стала рассматриваться в качестве важнейшего шага для восстановления локального гомеостаза при остром повреждении лёгких. С другой стороны, интерес к ГКС вырос в связи с эпидемическими вспышками новых вирусных инфекций (тяжёлый острый респираторный синдром, птичий и свиной грипп), при которых острое повреждение лёгких является ведущим патологическим синдромом.

В нескольких РКИ показано, что пролонгированное введение метилпреднизолон в низких дозах (1 мг/кг/сутки), наряду со снижением содержания ряда провоспалительных цитокинов в крови и/или БАЛ, приводило к более быстрому приросту коэффициента оксигенации, сопровождающемуся статистически значимым сокращением длительности ИВЛ. При этом пациенты на фоне введения ГКС имели сравнимую с контрольной группой частоту таких НЛР, как суперинфекции и кровотечения.

В то же время необходимо принять во внимание тот факт, что пациенты с инфекционной природой ОРДС входили в данные исследования субпопуляционно и только около половины из них приходилось на лиц с пневмонией. Осторожное отношение к назначению ГКС при ОРДС связано с неопределённостью временного окна для начала терапии, оптимального препарата (гидрокортизон, метилпреднизолон) и режима его дозирования.

Продолжается изучение возможностей использования ГКС у пациентов с ТВП без проявлений СШ, однако их клинические преимущества остаются противоречивыми.

В качестве показаний для применения ГКС при ТВП рекомендуется использовать следующие: длительность СШ <1 сут., рефрактерный СШ или необходимость использования *норадреналина* (НА) в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин. Препаратом выбора является гидрокортизон в дозе 200–300 мг/сутки; наиболее обоснованным выглядит инфузионный путь введения препарата со скоростью 10 мг/ч после нагрузочной дозы 100 мг. Через двое суток необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии ТВП; длительность их назначения не должна превышать 7 дней.

Аргументов для рутинного использования ГКС у пациентов с ОРДС без СШ, а также их назначения другим категориям больных ТВП пока недостаточно.

Заместительная терапия иммуноглобулинами. Использование ИГ при терапии сепсиса основано на следующих эффектах, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях: нейтрализация бактериальных токсинов и ряда других компонентов клеточной стенки, повышение клиренса липополисахарида, опсонизация бактерий, способствующая их фагоцитозу и ускорению процесса антиген-презентации, снижение бактериальной колонизации, ограничение митогенной способности бактерий, ослабление воспалительного ответа за счёт снижения секреции провоспалительных медиаторов и связывания циркулирующих цитокинов, восстановление реактивности клеток при феномене «иммунного паралича».

Наибольшие перспективы при лечении сепсиса связаны с использованием поликлональных ИГ, которые в ходе метаанализа РКИ продемонстрировали снижение относительного риска смерти по сравнению с плацебо. При этом более высокая эффективность выявлена для препаратов, обогащенных IgM.

Однако, несмотря на положительные результаты РКИ, однозначно рекомендовать применение внутривенных ИГ пациентам с ТВП, осложненной сепсисом, преждевременно. Это связано со следующими ограничениями имеющейся доказательной базы: крайняя разнородность групп по основной нозологии и небольшое количество пациентов во многих РКИ, различные конечные точки оценки эффективности (летальность в ОРИТ, 28-дневная летальность, госпитальная летальность), разные режимы дозирования ИГ (от 0,5 до 2,0 г/кг на курс терапии), разные препараты.

Гетерогенность септических больных по особенностям течения системного воспаления, тяжести органосистемных нарушений и прогнозу требует поиска и выделения субпопуляций больных, в которых назначение ИГ способно оказать наиболее значимый эффект. В качестве подходов для скрининга и выделения пациентов с наиболее высокой ожидаемой пользой от назначения ИГ следует использовать шкалы тяжести общего состояния, тяжести органных расстройств, детекцию в крови эндотоксина.

Иммуностимуляция. В настоящее время благодаря внедрению современных технологий интенсивной терапии большинство пациентов с тяжёлыми инфекциями, в том числе осложнёнными СШ, переживает первую фазу системного воспаления – неконтролируемое гиперовоспаление. Однако у некоторых из них через несколько дней или недель может сформироваться состояние, которое характеризуется пониженной реактивностью в отношении любого повреждающего фактора.

Для сепсис-индуцированной иммуносупрессии характерно снижение фагоцитарной активности моноцитов, их антигенпрезентирующей способности, торможение синтеза провоспалительных цитокинов и увеличение секреции противовоспалительных медиаторов и негативных костимулирующих молекул. Среди последних особое значение имеет моноцитарно-макрофагальный протеин PD-1 (programmed death 1), который индуцирует апоптоз, повышает секрецию ИЛ-10, блокирует пролиферацию Т-лимфоцитов. Помимо дисфункции лимфоцитов, у данной категории больных наблюдается обусловленное апоптозом снижение количества как Т-, так и В-клеток.

Установленные изменения при СШ явились основанием для проведения экспериментальных и клинических исследований ЛС, способных восстанавливать активность лейкоцитов, в том числе Г-КСФ и ГМ-КСФ.

Интерес к Г-КСФ связан с его способностью усиливать фагоцитоз, образование и созревание нейтрофилов. Эффекты ГМ-КСФ заключаются в индукции пролиферации и дифференцировки нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, повышении экспрессии HLA-DR рецепторов на моноцитах, увеличении продукции провоспалительных цитокинов в ответ на стимуляцию эндотоксином.

Эффективность Г-КСФ и ГМ-КСФ изучалась в ряде РКИ при сепсисе с различной локализацией первичного очага. Следует отметить, что метаанализ РКИ не выявил повышения выживаемости при добавлении к терапии Г-КСФ и ГМ-КСФ.

Однако в группе активной терапии, по сравнению с плацебо, отмечалось более быстрое разрешение проявлений СВР.

Эффективность Г-КСФ и ГМ-КСФ исследовалась отдельно при ТВП с развитием сепсиса и СШ. Позитивные результаты, выражающиеся в повышении выживаемости, получены только в одном исследовании, включавшем 18 пациентов с ТВП, осложнившейся формированием сепсиса и СШ. При этом пациенты контрольной группы оказались тяжелее по шкале APACHE II – 31 vs 25 баллов и имели более высокое исходное содержание в крови ИЛ-6.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что ориентация на критерии сепсиса/тяжёлого сепсиса/СШ при определении показаний к назначению Г-КСФ и ГМ-КСФ недостаточна, поскольку в исследование попадают пациенты с различными проявлениями иммунологической дисфункции, в том числе и без иммуносупрессии.

Для успешного выбора кандидатов для проведения иммуностимуляции необходимо понимание фенотипа воспалительного ответа; рутинное использование Г-КСФ и ГМ-КСФ на основании клинических критериев сепсиса нецелесообразно.

В настоящее время мы не располагаем необходимыми фундаментальными знаниями и диагностическими критериями, раскрывающими особенности ответа макроорганизма на инфекцию, и, соответственно, не можем надлежащим образом индивидуализировать иммунотерапию у постели больного.

Ингибитор тканевого фактора. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что повышение экспрессии тканевого фактора на эндотелии сопровождается активацией систем коагуляции и воспаления и ассоциируется с увеличением летальности при сепсисе. Эндогенным регулятором тканевого фактора является его ингибитор, поддерживающий баланс в системе свёртывания крови.

Разработанный рекомбинантный *ингибитор тканевого фактора* (ИТФ) – тифакогин в экспериментальных исследованиях продемонстрировал способность регрессировать проявления лёгочного повреждения (уменьшение интерстициального отёка, снижение сосудистой проницаемости и нейтрофильной инфильтрации ткани).

Однако в многоцентровом РКИ в общей популяции больных сепсисом различий в 28-дневной летальности при использовании тифакогина и группе сравнения не получено. Положительный эффект выявлен только у лиц с международным нормализованным отношением <1,2 и у пациен-

тов, не получавших гепарин. У пациентов с ТВП летальность в группе тифакогина не отличалась от плацебо.

Тифакогин в РФ в настоящее время не зарегистрирован.

Активированный протеин С. Активированный протеин С (АПС) ограничивает феномены воспаления и гиперкоагуляции посредством торможения освобождения тканевого фактора, провоспалительных цитокинов, активации V и VIII факторов свёртывания. АПС являлся первым адъювантным ЛС, включённым в рекомендательные протоколы интенсивной терапии тяжёлого сепсиса и СШ в 2004 г., так как выполненное в 2001 г. РКИ продемонстрировало снижение абсолютного риска смерти у пациентов с сепсисом при применении АПС.

Однако последующие РКИ и выполненные на их основе три метаанализа привели к противоречивым результатам: только в двух было подтверждено положительное влияние препарата на прогноз, при этом в одном из них назначение АПС сопровождалось статистически значимым увеличением риска кровотечений. **В 2011 г. после публикации результатов РКИ у пациентов с СШ, среди которых более 40% составили пациенты с пневмонией, приостановлено проведение дальнейших исследований с АПС, так как он не подтвердил благоприятного влияния на прогноз.**

АПС в РФ не зарегистрирован.

Статины. Статины являются ключевой группой гиполипидемических ЛС, что обусловлено их способностью обратимо ингибировать редуктазу ГМГ-КоА — ключевой фермент биосинтеза холестерина у человека. В последнее время появились исследования о наличии у статинов дополнительного противовоспалительного и иммуномодулирующего действия, связанного с блокадой синтеза мевалоната. Мевалонат является прекурсором популяции изопреноидов, влияющих на распределение клеточных мембранных протеинов с сигнальными свойствами, в том числе контролирующих реакцию воспаления. Статины снижают провоспалительный потенциал лейкоцитов, ограничивая либерацию цитокинов, хемокинов и других реактантов острой фазы воспаления.

Преимущества включения данной группы ЛС в комплексную терапию ВП изучались в 7 исследованиях, при этом в 5 из них показано снижение летальности в группе статинов. **Однако доказательств, позволяющих рекомендовать рутинное использование статинов при инфекциях, включая ТВП, пока недостаточно, так как большинство исследований по дизайну являлись наблюдательными, носили ретроспективный характер,**

при оценке эффективности в них использовались различные конечные точки и длительность приема препаратов.

Кроме того, ТВП не является официально зарегистрированным показанием для применения данной группы ЛС.

Селен. Течение тяжёлых инфекций сопровождается развитием оксидативного «взрыва», связанного с активацией гранулоцитов и эндотелия. Активные формы кислорода обладают плеiotропным действием, включая пролиферацию, поддержание сосудистого тонуса и привлечение в очаг повреждения клеток, участвующих в воспалительной реакции.

Основной негативный момент для макроорганизма при возникновении дисбаланса в системе свободного радикального окисления заключается в возможности клеточной деструкции через активацию процессов перекисидации липидов, протеолиза, повреждения ДНК. Одним из наиболее уязвимых мест являются митохондрии, где под действием свободных радикалов нарушается целостность мембран и эффективность работы цитохромного комплекса; активация каспаз в дальнейшем ведёт к индукции апоптоза.

Важную роль в механизмах реализации антиоксидантной защиты играют селенопротеины, в настоящее время их насчитывают около 30. Селенопротеины присутствуют как в плазме крови, так и локализованы на поверхности клеточных мембран, цитозоле, митохондриях и ядре. За счёт селеноэнзимов нейтрализуется до 92% перекиси водорода, которая образуется прежде всего в органах с крайне высоким содержанием свободных радикалов. Их эффективность выше, чем железо- и серосодержащих энзимов. Контроль уровня пероксида в клетке приводит к снижению метаболизма арахидоновой кислоты, торможению активности ядерного фактора NF-κB и ограничению апоптоза.

Показано, что снижение содержания в плазме крови селена ассоциируется с тяжестью течения сепсиса и его исходом. Изложенные обстоятельства послужили основанием для использования селена в терапии жизнеугрожающих инфекций, включая пациентов с ТВП. **Опубликованный в 2013 г. метаанализ 9 РКИ у пациентов с сепсисом выявил снижение риска летального исхода в группе парентерального введения селена по сравнению с группой пациентов без селена. Это, безусловно, дает определенные перспективы использования препарата в качестве адъювантной терапии пациентов с ТВП, осложненной сепсисом.**

Препараты селена для внутривенного введения в РФ в настоящее время не зарегистрированы.

Следует отметить, что анализ доказательств клинической эффективности большинства ЛС адъювантной терапии ТВП имеет ограничения, так как большинство крупных международных исследований проводилось среди пациентов с сепсисом/СШ, осложняющим инфекции разной локализации, а пациенты с ВП составляли наибольшую, но всё-таки лишь часть изучаемой популяции.

Респираторная поддержка

Острая ДН развивается у 58–87% больных с ТВП, потребность в проведении ИВЛ у данной категории пациентов достигает 66%. Острая ДН является ведущей причиной летальности больных пневмонией. По данным проспективных исследований, госпитальная летальность у пациентов с ТВП, нуждающихся в проведении ИВЛ, составляет 46%.

Главной задачей лечения острой ДН является обеспечение нормальной оксигенации организма, так как выраженная гипоксия обладает потенциально летальными эффектами. Назначение кислорода является одним из основных направлений терапии острой ДН при пневмонии. Показаниями к O_2 -терапии является $PaO_2 < 55$ мм рт.ст. или $Sp(a)O_2 < 88\%$ (при дыхании воздухом). Оптимальным является поддержание $Sa(p)O_2$ в пределах 88–95% или PaO_2 — в пределах 55–80 мм рт. ст.

При умеренной гипоксемии ($SpO_2 = 80–88\%$), при условии достаточного респираторного усилия больного, сохраненном сознании и быстрой обратной динамики инфекционного процесса возможна коррекция гипоксемии ингаляциями кислорода при помощи простой носовой маски ($FiO_2 45–50\%$) или маски с расходным мешком ($FiO_2 75–90\%$). Если не достигаются «целевые» параметры оксигенации, следует рассмотреть вопрос о вентиляции легких.

Если достижение «целевых» значений параметров оксигенации сопровождается нарастанием респираторного ацидоза и выраженной работой дыхания больного, то в такой ситуации также следует рассмотреть вопрос об инициации респираторной поддержки. **Кислородотерапия не должна использоваться вместо респираторной поддержки, если есть налицо показания к применению последней.** Показания к ИВЛ при острой ДН на фоне ТВП представлены в табл. 15.

Подходы к ИВЛ при ТВП без выраженной асимметрии между легкими существенно не отличаются от тактики при ОРСВ: применяется тактика протективной вентиляции легких (с использованием малых VT и подхода «открытого легкого»), что

позволяет значительно уменьшить риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

Альтернативой традиционной респираторной поддержке является неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), т.е. вентиляционное пособие без постановки искусственных дыхательных путей (интубационной или трахеостомической трубок), с помощью масок. Показаниями к НВЛ при ТВП являются:

- выраженная одышка в покое, ЧДД >30/мин;
- $PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт. ст.;
- $PaCO_2 > 50$ мм рт.ст. или pH <7,3.

В отличие от традиционной респираторной поддержки, НВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений, в то же время обеспечивая эффективное восстановление газообмена и достижение разгрузки дыхательной мускулатуры у больных с острой ДН.

Следует подчеркнуть, что для проведения НВЛ при ТВП необходим строгий отбор больных, главными критериями которого являются сохранение сознания и кооперативность больного, а также стабильная гемодинамика. Применение НВЛ при ТВП особенно обосновано у больных с фоновым заболеванием ХОБЛ, при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития острой ДН. Предикторами неуспеха НВЛ при ТВП являются:

- $PaO_2/FiO_2 \leq 127$ мм рт. ст. при поступлении;
- $PaO_2/FiO_2 \leq 149$ мм рт. ст. после 1 часа НВЛ.

НВЛ может быть использована для отлучения больных от респиратора после длительной инвазивной респираторной поддержки.

Особую сложность представляет проблема проведения вентиляционного пособия больным с острой ДН на фоне несимметричного (унилатерального) поражения легких. При массивном поражении одного легкого наблюдается значительное различие легочного комплаенса — более низкое в пораженном легком и более высокое в здоровом или менее пораженном легком. В такой ситуации

Таблица 15. Показания к ИВЛ при острой ДН на фоне ТВП

Абсолютные:

- остановка дыхания;
- нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение;
- нестабильная гемодинамика (АДсист <70 мм рт. ст., ЧСС <50/мин).

Относительные:

- ЧДД >35/мин;
- $PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт. ст.;
- повышение $PaCO_2 > 20\%$ от исходного уровня;
- изменение ментального статуса.

пораженное (более жесткое) легкое получает меньшую часть дыхательного объема. Использование *положительного давления на выдохе* (РЕЕР) в данной ситуации, как правило, неэффективно, и может даже быть вредно: для того чтобы расправить альвеолы в пораженном легком, необходим такой уровень РЕЕР, что возможно перерастяжение здоровых альвеол, приводящее к снижению общего комплаенса легких и повышению риска баротравмы. Предложено несколько подходов для улучшения оксигенации у больного с односторонней пневмонией: использование фармакологических препаратов (ингаляционный оксид азота); периодическое придание больному положения на здоровом боку (*decubitus lateralis*); раздельная вентиляция легких с учетом разного комплаенса и различной потребности РЕЕР в здоровом и «больном» легком.

Крайне тяжелые случаи острой ДН при ТВП могут потребовать проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Быстрота прогрессирования острой ДН у больных с ТВП диктует необходимость в осуществлении заблаговременного контакта с центром, располагающим возможностями проведения ЭКМО. ЭКМО проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в том числе хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации центральных сосудов и настройкой ЭКМО. Показания и противопоказания к ЭКМО представлены в табл. 16.

Пациенты с ТВП, не отвечающие на лечение

У большинства больных ВП к 3–5 дню с момента начала потенциально эффективной фармакотерапии и респираторной поддержки отмечается регресс клинических симптомов и признаков пневмонии, уменьшение проявлений ССВП и органной дисфункции. Однако, часть пациентов с ВП (до 40% госпитализированных в ОРИТ) не отвечает на лечение, что может проявляться

прогрессированием острой ДН и необходимостью проведения ИВЛ, развитием СШ, усугублением проявлений ПОН. Ухудшение в сроки >72 ч чаще всего связано с развитием осложнений ТВП (парапневмонический плеврит, эмпиема плевры), декомпенсацией сопутствующих заболеваний или нозокомиальной суперинфекцией. Такие пациенты требуют тщательного мониторинга, так как летальность в группе не ответивших на лечение существенно возрастает.

При неэффективности стартовой терапии необходимо провести дополнительные лабораторные и инструментальные исследования с целью уточнения степени выраженности органной дисфункции, выявления осложнений ТВП/декомпенсации сопутствующих заболеваний, пересмотреть режим АБТ с учетом полученных результатов микробиологических исследований, оценить необходимость интенсификации респираторной поддержки и показания к адьювантной фармакотерапии.

У ряда пациентов может отмечаться более медленное разрешение клинических симптомов ВП с отсроченным достижением показателей клинической стабильности; это может сопровождаться отсутствием рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких или их прогрессированием (медленно разрешающаяся или неразрешающаяся пневмония).

К факторам риска неадекватного (позднего) ответа на лечение относят пожилой возраст (>65 лет), наличие хронических сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, СД и др.), мультилобарной инфильтрации, полостей деструкции, экссудативного плеврита или эмпиемы плевры, лейкопении, бактериемии, выявление высоковирулентных возбудителей (*L. pneumophila*, энтеробактерии), особенно при наличии факторов

Таблица 16. Показания и противопоказания к ЭКМО

Потенциальные показания к ЭКМО	<ul style="list-style-type: none"> Рефрактерная гипоксемия $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ мм рт.ст., персистирующая¹; несмотря на $\text{FiO}_2 > 80\% + \text{PEEP} (\leq 20 \text{ см H}_2\text{O})$ при $\text{Pplat} = 32 \text{ см H}_2\text{O} + \text{прональная позиция} + / - \text{ингаляционный NO}$. Давление плато $\geq 35 \text{ см H}_2\text{O}$ несмотря на снижение РЕЕР до 5 см H₂O и снижение VT до минимального значения (4 мл/кг) и $\text{pH} \geq 7,15$
Противопоказания к ЭКМО	<ul style="list-style-type: none"> Тяжелые сопутствующие заболевания с предсказанной продолжительностью жизни больного не более 5 лет. Полиорганная недостаточность и SAPS II >90 баллов или SOFA >15 баллов. Немедикаментозная кома (вследствие инсульта). Решение об ограничении терапии. Техническая невозможность венозного или артериального доступа. Индекс массы тела >40

Примечание. ¹ Характер персистирования зависит от динамики процесса (несколько часов для быстро прогрессирующих состояний и до 48 часов в случае стабилизации).

риска инфицирования антибиотикорезистентными штаммами, внелегочные очаги инфекции, нерациональная эмпирическая АБТ.

У пациентов с медленно разрешающейся/неразрешающейся ВП, помимо поиска потенциальных причин неэффективности лечения, важное значение имеет дифференциальная диагностика с другими инфекционными и неинфекционными заболеваниями, которые могут протекать под маской ТВП. К ним в первую очередь относится туберкулез легких, злокачественные новообразования, ТЭЛА (табл. 17).

Профилактика

Наиболее эффективными средствами профилактики ТВП в настоящее время являются пневмококковые и гриппозные вакцины.

С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе пневмококковой ВП с бактериемией у взрослых, в РФ используется 23-валентная неконъюгированная вакцина, содержащая очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae*, и 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина. **Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется группам лиц с высоким риском развития инвазивных пневмококковых инфекций.** К ним относятся:

- пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной (ХОБЛ, эмфизема, бронхиальная астма) и сердечно-сосудистой систем, СД, хроническими заболеваниями печени (включая цирроз), хронической почечной недостаточностью, нефротическим синдромом, алкоголизмом, кохлеарными имплантами, ликвореей, функциональной или органической аспленией (серповидно-клеточная анемия, спленэктомия);
- пациенты с иммунодефицитом (ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования, иммуносупрессивная терапия и др.);
- лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа;
- курильщики.

Иммунокомпрометированные пациенты старше 50 лет, в том числе лица с хронической почечной недостаточностью и нефротическим синдромом, анатомической или функциональной аспленией, ликворными шунтами, кохлеарными имплантами, должны быть первоначально вакцинированы однократно конъюгированной, а затем (не ранее чем через 8 нед.) полисахаридной пневмококковой вакциной. Если пациенты с указанными факторами риска ранее получали полисахаридную вакцину, им

рекомендуется введение конъюгированной вакцины (не ранее чем через 12 мес. с момента последней вакцинации).

Если вакцинация полисахаридной пневмококковой вакциной проводилась до 65 лет, то в возрасте 65 лет (или не менее чем через 5 лет с момента введения первой дозы вакцины) пациентам с факторами риска инвазивных пневмококковых инфекций рекомендуется ревакцинация.

Введение гриппозной вакцины с целью профилактики гриппа и его осложнений, в том числе ВП, рекомендуется при наличии высокого риска осложненного течения гриппа. К группам риска относятся:

- пациенты в возрасте 65 лет и старше;
 - лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой системы, СД, заболеваниями почек, гемоглобинопатиями;
 - лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа;
 - женщины во II или III триместрах беременности (в период сезонного подъема заболеваемости).
- Вакцинация также рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа.

Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно, оптимальное время для проведения вакцинации — октябрь — первая половина ноября.

Таблица 17. Неинфекционные причины очагово-инfiltrативных изменений в легких

Новообразования:

- первичный рак легкого (особенно т. н. пневмоническая форма бронхоалоальвеолярного рака);
- эндобронхиальные метастазы;
- аденома бронха;
- лимфома

ТЭЛА и инфаркт легкого

Иммунопатологические заболевания:

- системные васкулиты;
- волчаночный пневмонит;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез;
- облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией;
- идиопатический легочный фиброз;
- эозинофильная пневмония;
- бронхоцентрический гранулематоз

Прочие заболевания/патологические состояния:

- хроническая сердечная недостаточность;
- лекарственная (токсическая) пневмопатия;
- аспирация инородного тела;
- саркоидоз;
- легочный альвеолярный протеиноз;
- липоидная пневмония;
- округлый ателектаз

Предпочтение у взрослых следует отдавать инактивированным вакцинам.

Следует отметить, что при наличии показаний обе вакцины (пневмококковая и гриппозная) могут вводиться одновременно без увеличения частоты НЛР или снижения иммунного ответа.

Индикаторы качества медицинской помощи

Временные индикаторы качества:

1. Выполнение рентгенологического исследования органов грудной клетки в приемном отделении ЛПУ (если не выполнено <48 ч)
2. Проведение пульсоксиметрии не позднее 15 мин с момента постановки диагноза ТВП
3. Получение двух образцов венозной крови для культурального исследования до назначения системных АМП
4. Введение первой дозы системного АМП в течение 4 ч с момента постановки диагноза ТВП (1 ч при СШ)

Процессуальные индикаторы качества:

1. Соответствие стартовой эмпирической АМТ национальным клиническим рекомендациям
2. Применение респираторной поддержки при $Sp(a)O_2 < 88\%$ или $PaO_2 < 55$ мм рт. ст. (при дыхании воздухом)
3. Использование режима ступенчатой АБТ
4. Документированное обоснование показаний к назначению системных ГКС

Профилактирующие индикаторы качества:

1. Наличие рекомендаций по вакцинации пневмококковой вакциной (группа лиц с высоким риском инвазивных пневмококковых инфекций)
2. Наличие рекомендаций по вакцинации гриппозной вакциной в период сезонного подъема заболеваемости гриппом (группа лиц с высоким риском осложненного течения гриппа).

WWW.M-VESTI.RU

Приложение 1

Шкалы и алгоритмы оценки прогноза при ВП, определения критериев госпитализации в ОРИТ и выявления органной дисфункции

I. Шкала PORT (PSI) [1]

Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза

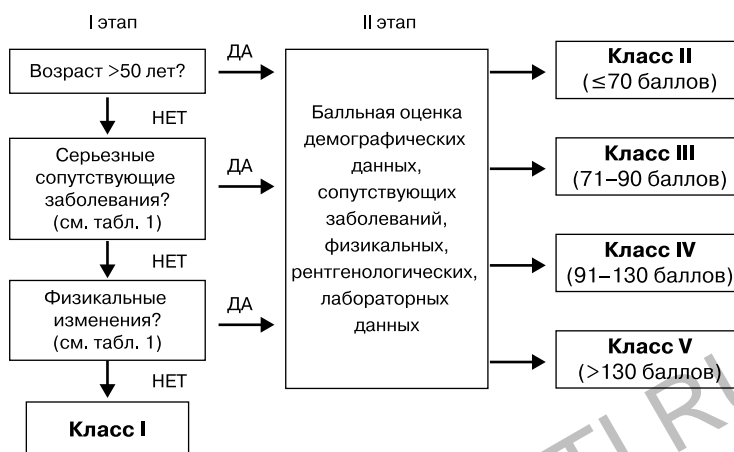


Таблица 1. Балльная оценка факторов риска неблагоприятного прогноза

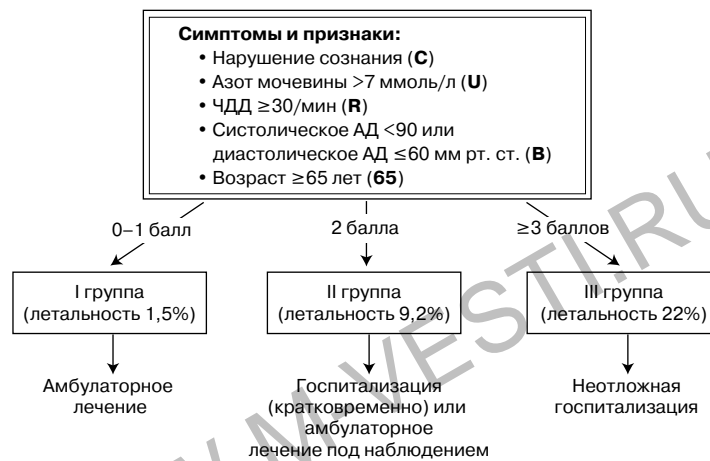
Параметр	Баллы
Демографические характеристики	
Мужчина	Возраст (лет)
Женщина	Возраст (лет) – 10
Пребывание в доме престарелых/ учреждении длительного ухода	+ 10
Сопутствующие заболевания	
Злокачественное новообразование	+ 30
Серьезные хронические заболевания печени	+ 20
Застойная сердечная недостаточность	+ 10
Цереброваскулярные заболевания	+ 10
Серьезные хронические заболевания почек	+ 10
Физикальные признаки	
Нарушение сознания	+ 20
Частота дыхания ≥ 30 /мин	+ 20
Систолическое давление < 90 мм рт.ст.	+ 20
Температура < 35 °C или ≥ 40 °C	+ 15
Пульс ≥ 125 /мин	+ 10
Лабораторные и рентгенологические данные	
pH артериальной крови $< 7,35$	+ 30
Мочевина сыворотки крови $> 10,7$ ммоль/л	+ 20
Натрий сыворотки крови < 130 ммоль/л	+ 20
Глюкоза сыворотки крови > 14 ммоль/л	+ 10
Гематокрит $< 30\%$	+ 10
$PaO_2 < 60$ мм рт. ст. или $SaO_2 < 90\%$	+ 10
Плевральный выпот	+ 10

Таблица 2. Классы риска и клинический профиль больных с ВП

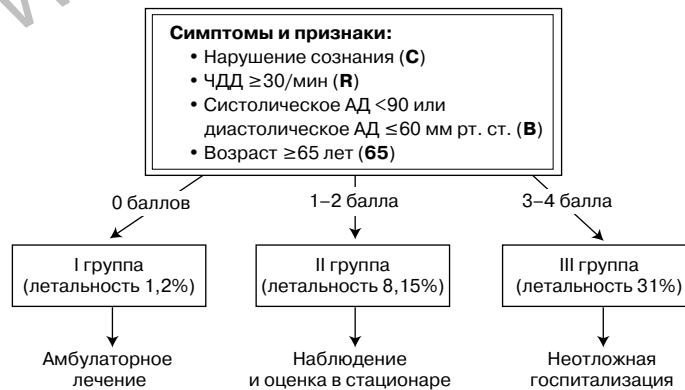
Класс риска	I	II	III	IV	V
Число баллов	–	<70	71–90	91–130	>130
Летальность, %	0,1–0,4	0,6–0,7	0,9–2,8	8,5–9,3	27–31,1
Место лечения	Амбулаторно	Амбулаторно	Кратковременная госпитализация	Стационар	Стационар (ОРИТ)

II. Шкала CURB/CRB-65 [2]

I. Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза и выбора места лечения при ВП по шкале CURB-65



II. Алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при ВП по шкале CRB-65



III. Шкала SMART-COP/SMRT-CO [3]

I. Оцениваемые параметры в шкале SMART-COP/SMRT-CO

	Значение показателя	Баллы
S	Систолическое АД < 90 мм рт. ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме ОГК	1
A	Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл*	1
R	ЧДД ≥ 25/мин в возрасте ≤ 50 лет и ≥ 30/мин в возрасте > 50 лет	1
T	ЧСС ≥ 125/мин	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: PaO ₂ * < 70 мм рт. ст. или SpO ₂ < 94% или PaO ₂ /FiO ₂ < 333 в возрасте ≤ 50 лет PaO ₂ * < 60 мм рт. ст. или SpO ₂ < 90% или PaO ₂ /FiO ₂ < 250 в возрасте > 50 лет	2
P	pH* артериальной крови < 7,35	2
Общее количество баллов		

Примечание. * – не оцениваются в шкале SMRT-CO.

II. Интерпретация SMART-COP

Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах
0–2	Низкий риск
3–4	Средний риск (1 из 8)
5–6	Высокий риск (1 из 3)
≥ 7	Очень высокий риск (2 из 3)

III. Интерпретация SMRT-CO

Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах
0	Очень низкий риск
1	Низкий риск (1 из 20)
2	Средний риск (1 из 10)
3	Высокий риск (1 из 6)
≥ 4	Высокий риск (1 из 3)

IV. Шкала обследования при органной недостаточности, связанной с сепсисом SOFA

Оцениваемый показатель		Баллы				
		0	1	2	3	4
Оксигенация	PaO ₂ /FiO ₂ , мм. рт.ст.	>400	≤400	≤300	≤200 с респираторной поддержкой	≤100 с респираторной поддержкой
Коагуляция	Уровень тромбоцитов, 10 ⁹ /л	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Печень	Билирубин, мкмоль/л	<20	20–32	33–101	102–204	>204
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия или степень инотропной поддержки	Нет гипотензии	АД среднее < 70 мм рт.ст.	Допамин ≤ 5 мкг/кг/мин или любая доза добутамина*	Допамин > 5 или адреналин ≤ 0,1 или норадреналин ≤ 0,1 мкг/кг/мин*	Допамин > 15 или адреналин > 0,1 или норадреналин > 0,1 мкг/кг/мин*
ЦНС	Показатель по шкале комы Глазго, баллы	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки	Креатинин, мкмоль/л или диурез	<110	110–170	171–299	300–440 или <500 мл мочи/сут	>440 или <200 мл мочи/сут

Примечание: * – введение препаратов в течение не менее одного часа.

V. Интегральная система оценки тяжести состояния больных для общих ОРИТ АРАСНЕ II

Показатель	Наихудший показатель	Баллы							Значение						
		4	3	2	1	0	1	2	3	4	1	2	3	4	
Температура (внутренняя), °С		≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9					
Среднее АД: АД _{ср} = (2 Д+С)/3		≥160	130-159		110-129	70-109	50-69	50-69	40-54	≤49					
ЧСС, уд./мин.		≥180	140-179		110-139	70-109	55-69	40-54	≤39						
ЧДД, уд./мин.		≥50	35-49		25-34	12-24	6-9	6-9	≤5						
A. FiO ₂ ≥50%, то A-aDO ₂ = (FiO ₂ 713) - PaCO ₂ - PaO ₂ ИЛИ PaO ₂ _____		≥500	350-499		200-349	<200	61-70	55-60	<55						
B. FiO ₂ <50%, писать только PaO ₂															
pH артериальной крови (артериальные газы крови) ИЛИ		≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49	7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15						
HCO ₃ сыворотки, ммоль/л при отсутствии АГК		≥52	41-51,9		32,40,9	22-31,9	18-21,9	15-17,9	<15						
Na ⁺ сыворотки, ммоль/л		≥180	160-179		155-159	130-149	120-129	111-119	≤110						
K ⁺ сыворотки, ммоль/л		≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	2,5-2,9	<2,5							
Креатинин сыворотки, мг/100 мл		≥3,5	2-3,4		1,5-1,9	0,6-1,4	<0,6								
Гематокрит, %		≥60	50-59,9		46-49,9	30-45,9	20-29,9	<20							
Лейкоциты, 1000/мм ³		≥40	20-39,9		15-19,9	3-14,9	1-2,9	<1							
ВСЕГО:															
Шкала комы Глазго		Возраст							АРАСНЕ II						
A. Открытие глаз		Возраст							Имеется ли больший какие-либо из ниже перечисленных заболеваний?						
4 – произвольное		≤44							Печень – Цирроз с портальной гипертензией или энцефалопатия?						
3 – на обращенную речь		45-54							Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>						
2 – на болевую стимул		55-64							ССС – 4 класс по Нью-Йоркской классификации						
1 – отсутствует		65-74							Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>						
B. Двигательная реакция		≥75							Легкие – хронические obstructивные или рестриктивные заболевания или хроническая гипоксемия, гиперкапния или полицитемия, легочная гипертензия, ЛАД > 40 мм рт.ст.						
6 – выполняет команды									Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>						
5 – целенаправленная									Почки – хронический перитонеальный или гемодиализ						
4 – нецеленаправленная									Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>						
3 – тоническое сгибание									Иммунная система – иммунодефицитные состояния						
2 – тоническое разгибание									Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>						
1 – отсутствует									При любом положительном ответе к общему числу баллов необходимо добавить:						
ШКГ = A+B+C = _____									A. 5 баллов для неоперированных больных и для больных после экстренных операций;						
Оценка состояния нервной системы = 15-ШКГ = _____									B. 2 балла для больных после плановых операций.						
Оценка острых физиологических изменений (APS) = Сумма баллов состояния различных систем + Оценка состояния нервной системы									При всех отрицательных ответах – прибавлять 0.						
APS: баллы _____		Возраст: баллы _____							Хронические заболевания: баллы _____						
									Всего АРАСНЕ II _____						

Правила получения клинического материала для микробиологического исследования при ТВП

Правила получения венозной крови для культурального исследования

1. Для сбора крови используются специальные герметично закрывающиеся стеклянные флаконы или флаконы из ударопрочного автоклавируемого пластика двух видов, содержащие питательную среду (для выявления аэробов и анаэробов).

2. С целью бактериологического исследования до АБТ забираются 2 образца венозной крови с интервалом 20–30 мин. из различных периферических вен, например из левой и правой локтевой вены. Один образец помещается во флакон для выделения аэробов, другой для выделения анаэробов.

3. Объем крови при каждой венепункции должен составлять не менее 10 мл.

4. При получении образцов крови необходимо соблюдать следующую последовательность действий:

- провести дезинфекцию кожи в месте венепункции циркулярными движениями от центра к периферии дважды 70% раствором спирта или 1–2% раствором йода;
- дождаться полного высыхания дезинфектанта; не касаться места венепункции после обработки кожи;
- провести получение крови шприцем и асептически перенести ее во флакон с транспортной средой непосредственно через резиновую пробку;
- удалить оставшийся йод с поверхности кожи после венепункции, чтобы избежать ожога.

5. До момента транспортировки образец вместе с направлением хранится при комнатной температуре или в термостате. Необходимо стремиться к тому, чтобы время доставки образца в лабораторию не превышало 2 ч.

Правила получения свободно отделяемой мокроты для культурального исследования

1. Для сбора мокроты необходимо использовать стерильные герметично закрывающиеся пластиковые контейнеры.

2. Перед сбором мокроты необходимо попросить пациента тщательно прополоскать рот кипяченой водой. Если мокрота собирается утром — лучше собирать ее натощак.

3. Пациент должен хорошо откашляться и собрать отделяемое из нижних дыхательных путей (не слюну!) в стерильный контейнер.

4. Продолжительность хранения мокроты при комнатной температуре не должна превышать 2 ч. При невозможности доставки в указанный срок образец может храниться в холодильнике при температуре 4–8 °С до 24 ч.

5. Для облегчения процедуры сбора мокроты и повышения качества собираемого образца целесообразно использовать памятки для пациентов.

Для получения индуцированной мокроты можно использовать следующие приемы:

1. Дренажные положения (постуральный дренаж).
2. Упражнения дыхательной гимнастики.
3. Вибрационный массаж грудной клетки.
4. Ультразвуковые ингаляции в течение 15–20 мин с использованием гипертонического 3–7% раствора хлорида натрия. У пациентов с бронхиальной астмой ингаляции должны проводиться с осторожностью, для предупреждения бронхоспазма целесообразно предварительно провести ингаляцию 200–400 мкг сальбутамола.

Правила получения трахеального аспирата для культурального исследования

1. Для получения трахеального аспирата используют систему для сбора содержимого трахеобронхиального дерева через эндотрахеальную трубку.

2. С этой целью стерильный катетер вакуум-аспиратора соединяют с клапанным вакуум-контролем с заглушкой на системе, другой конец системы подсоединяют к эндотрахеальной трубке.

3. Включают вакуум-аспиратор и собирают в пробирку системы содержимое трахеобронхиального дерева в количестве не менее 1 мл. Время сбора трахеального аспирата не должно превышать 5–10 с.

4. Отсоединяют аспиратор, эндотрахеальную трубку от системы, снимают крышку со встроенными катетерами и закрывают пробирку дополнительной завинчивающейся крышкой.

5. Продолжительность хранения трахеального аспирата при комнатной температуре не должна превышать 2 ч. При невозможности доставки в указанный срок образец может храниться в холодильнике при температуре 4–8 °С до 24 ч.

Правила получения плевральной жидкости для культурального исследования

1. Очистите выбранный участок кожи 70% этиловым спиртом; затем продезинфицируйте его 1–2% раствором йода; избыток йода удалите марлевой салфеткой, смоченной 70% спиртом во избежание ожога кожи пациента.

2. С тщательным соблюдением правил асептики выполните чрезкожную аспирацию для получения пробы плевральной жидкости.

3. Удалите любые пузырьки воздуха из шприца и немедленно перенесите пробу в стерильный пластиковый контейнер, плотно закройте его крышкой.

4. Продолжительность хранения плеврального пунктата при комнатной температуре не должна превышать 2 ч. При невозможности доставки в указанный срок образец может храниться в холодильнике при температуре 4–8 °С до 24 ч.

Правила получения респираторных мазков для обследования на грипп методом ПЦР

1. Перед процедурой нельзя в течение 6 ч использовать медикаменты, орошающие носоглотку или ротоглотку, и препараты для рассасывания во рту.

2. Мазки у пациента берут двумя разными зондами сначала со слизистой нижнего носового хода, а затем из ротоглотки, при этом концы зондов с тампонами после взятия мазков последовательно помещаются в одну пробирку объемом 1,5–2 мл с 0,5 мл транспортной среды.

3. Для получения респираторного мазка со слизистой носоглотки, если полость носа заполнена слизью, рекомендуется провести высмаркивание.

4. Сухой стерильный зонд из полистирола с вязким тампоном или назофарингеальный

велюр-тампон на пластиковом аппликаторе вводят легким движением по наружной стенке носа на глубину 2–3 см до нижней раковины, слегка опускают книзу, вводят в нижний носовой ход под нижнюю носовую раковину, делают вращательное движение и удаляют вдоль наружной стенки носа. Общая глубина введения зонда должна составлять примерно половину расстояния от ноздри до ушного отверстия (5 см).

5. После получения материала конец зонда с тампоном опускают на глубину 1 см в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой и конец зонда отламывают, придерживая крышкой пробирки. Пробирку герметично закрывают.

6. Для получения респираторного мазка из ротоглотки необходимо предварительно прополоскать полость рта кипяченой водой комнатной температуры.

7. Мазки из ротоглотки берут сухим стерильным зондом из полистирола с вязким тампоном вращательными движениями с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки, аккуратно прижимая язык пациента шпателем.

8. После получения материала рабочую часть зонда с тампоном помещают в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой и зондом с мазком из носоглотки. Конец зонда с тампоном (1 см) отламывают, придерживая крышкой пробирки с расчетом, чтобы он позволил плотно закрыть пробирку.

9. Транспортировка образца в лабораторию осуществляется в течение 2 ч при комнатной температуре. Допускается хранение образца в течение 3 сут при температуре 2–8 °С.

Режимы дозирования АМП для лечения ТВП у взрослых

АМП	Режим дозирования
Бензилпенициллин	2 млн ЕД в/в каждые 4 ч
Ампициллин	2,0 г в/в каждые 6 ч
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в каждые 6–8 ч
Ампициллин/сульбактам	1,5 г в/в, в/м каждые 6–8 ч
Пиперациллин/тазобактам	2,25–4,5 г в/в каждые 6–8 ч
Оксациллин	2,0 г в/в каждые 6 ч
Цефотаксим	1,0–2,0 г в/в каждые 6–8 ч
Цефтриаксон	1,0–2,0 г в/в каждые 24 ч
Цефтазидим	2,0 г в/в каждые 8 ч
Цефепим	2,0 г в/в каждые 8–12 ч
Цефтаролин	0,6 г в/в каждые 12 ч
Цефоперазон/сульбактам	2/2 г в/в каждые 12 ч
Имипенем/циластатин	0,5 г в/в каждые 6 ч или 1 г в/в каждые 8 ч
Меропенем	1–2 г в/в каждые 8 ч
Эртапенем	1 г в/в каждые 24 ч
Кларитромицин	0,5 г в/в каждые 12 ч
Азитромицин	0,5 г в/в каждые 24 ч
Доксициклин	0,1 г в/в каждые 12 ч
Клиндамицин	0,6 г в/в каждые 8 ч
Амикацин	15–20 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Гентамицин	4–5 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Тобрамицин	3–5 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Моксифлоксацин	0,4 г в/в каждые 24 ч
Левифлоксацин	0,5 г в/в каждые 12–24 ч
Ципрофлоксацин	0,6 г в/в каждые 12 ч или 0,4 г в/в каждые 8 ч
Офлоксацин	0,4 г в/в каждые 12 ч
Ванкомицин	15–20 мг/кг в/в каждые 12 ч
Линезолид	0,6 г в/в каждые 12 ч
Рифампицин	0,6 г в/в каждые 24 ч
Осельтамивир	0,075 г внутрь каждые 12 ч ¹
Занамивир	10 мг ингаляционно каждые 12 ч

Примечание. 1–доза может быть увеличена до 0,15 г 2 раза в день, однако убедительных преимуществ такого режима дозирования на данный момент не получено.

Список литературы

Список литературы будет размещен на сайтах www.antibiotic.ru и www.pulmonology.ru

Телаванцин — новый препарат, активный против полирезистентных грамположительных возбудителей. Клинические и микробиологические аспекты в вопросах и ответах

А.В. Дехнич¹, Н.А. Зубарева², Р.С. Козлов¹, Д.А. Попов³,
А.В. Романов¹, В.А. Руднов⁴

¹ Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии
ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

² ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Пермь, Россия

³ ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»,
Москва, Россия

⁴ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

Телаванцин — первый представитель нового поколения гликопептидных антибиотиков — полусинтетических липогликопептидов. Препарат используется для терапии нозокомиальной пневмонии, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию, и инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грам(+) бактериями, в том числе с полирезистентностью к антибиотикам. Еще одной перспективной сферой применения телаванцина являются грам(+) инфекции кровотока — бактериемия и инфекционный эндокардит. Препарат активен в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грам(+) бактерий, в том числе устойчивых к другим антибиотикам. В спектр его действия входят: метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативных стафилококков, штаммы *S. aureus* со сниженной чувствительно-

стью к ванкомицину (VISA) и даптомицину, пенициллинорезистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae*, ампициллинорезистентные штаммы энтерококков и штаммы энтерококков с VanB фенотипом устойчивости к ванкомицину. Телаванцин обладает быстрым бактерицидным эффектом за счет двойного механизма действия, активен в отношении внуклеточно расположенных бактерий и микробных биопленок. В статье приведены современные данные *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований телаванцина, а также информация об особенностях клинического применения данного препарата.

Ключевые слова: телаванцин, гликопептиды, MRSA, инфекции кожи и мягких тканей, нозокомиальная пневмония, инфекции кровотока.

Telavancin — New Antimicrobial Active Against Multiresistant Gram-Positive Pathogens. Clinical and Microbiological Features in Questions and Answers

A.V. Dekhnich¹, N.A. Zubareva², R.S. Kozlov¹, D.A. Popov³,
A.V. Romanov¹, V.A. Rudnov⁴

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

² Perm State Medical University, Perm, Russia

³ Scientific Centre of Cardiac Surgery named after A.N. Bakulev, Moscow, Russia

⁴ Ural State Medical University, Perm, Russia

Telavancin is a first marketed representative of semisynthetic lipoglycopeptides — new generation of glycopeptide antimicrobials. Telavancin is registered for the treatment of nosocomial pneumonia and skin and soft tissue infections caused by Gram(+) microorganisms, including multiresistant strains. Another perspective area of telavancin use — bloodstream infections, such as bacteremia and endocarditis. Telavancin is *in vitro* active against broad range of Gram(+) aerobic and anaerobic bacteria, including strains resistant to other antimicrobials: MRSA, MRSE, VISA, daptomycin non-susceptible

strains of *S. aureus*, penicillin-resistant *S. pneumoniae*, ampicillin-resistant enterococci and enterococci with VanB phenotype of resistance to vancomycin. Telavancin is rapidly bactericidal due to its dual mechanism of action; it is active against intracellular bacterial cells and biofilm-forming cells. Article reviews data of current *in vitro* and *in vivo* studies of telavancin, as well as clinical trials results.

Key words: telavancin, glycopeptides, MRSA, skin and soft tissue infections, nosocomial pneumonia, bloodstream infections.

В 2015 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый липогликопептидный антимикробный препарат телаванцин. Данный антибиотик уже в течение нескольких лет разрешен к применению в США и странах Европы для терапии нозокомиальной пневмонии и инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грамположительными (в том числе полирезистентными) микроорганизмами. Далее мы попытаемся ответить на основные вопросы, которые могут возникнуть у клиницистов и микробиологов при применении этого нового антибиотика.

Классификация

К какому классу антимикробных препаратов относится телаванцин?

Обычно в медицинской литературе данная группа антибиотиков обозначается как гликопептиды. На самом деле единственным клинически используемым гликопептидом является только ванкомицин. Остальные же препараты (тейкоплагин, рамоплагин, телаванцин, далбаванцин, оритаванцин) по химическому строению являются липогликопептидами. Все гликопептиды и липогликопептиды имеют ряд общих характеристик, но также и ряд важных отличий. Итак, давайте попытаемся более подробно разобраться в классификации этого класса антибиотиков.

Первый представитель гликопептидов — ванкомицин был открыт еще в 1956 г. и до сих пор

применяется в клинике для терапии инфекций, вызванных полирезистентными грам(+) бактериями. Несколько позднее (в 1978 г.) выделенный природный гликолипопептид тейкоплагин отличается от ванкомицина фактически только более длительным периодом полувыведения и возможностью внутримышечного введения [1].

Телаванцин является полусинтетическим липогликопептидом — первым представителем нового поколения гликопептидов, в отличие от ванкомицина и тейкоплагина — немодифицированных молекул природного происхождения [2].

Таким образом, телаванцин открыл новую страницу в развитии уже давно известной группы антибиотиков, когда в имеющуюся структуру молекулы препарата вносились направленные изменения, повышающие антимикробную активность и модифицирующие фармакокинетику [3].

По химическому строению все гликопептидные антибиотики могут быть разделены на четыре группы. Отличительной особенностью гликопептидов IV группы, куда относится телаванцин, является более высокая антимикробная активность за счет «заякоривания» липофильной группы молекулы препарата на мембране микробной клетки (обусловлено связыванием с липидом II). Это повышает локальную концентрацию препарата на цитоплазматической мембране микробной клетки и нарушает ее функцию [4–6]. Кроме того, наличие липофильных цепей в структуре ведет к димеризации

молекул препарата, что, в свою очередь, также повышает антимикробную активность за счет кооперативного связывания димеров с мишенью [6, 7].

Антимикробная активность

На какие клинически значимые микроорганизмы действует телаванцин?

In vitro телаванцин оказывает быстрый бактерицидный эффект в отношении большинства клинически значимых грам(+) бактерий, включая полирезистентные штаммы, такие как метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA), штаммы *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA), пенициллинорезистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae*. Спектр активности телаванцина включает также другие стрептококки, энтерококки (кроме штаммов с высоким уровнем устойчивости к ванкомицину), *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* spp., а также грам(+) анаэробы (актиномицеты, клостридии, *Propionibacterium* spp., лактобактерии) [8–14].

Очень важный момент состоит в том, что недавно был изменен протокол определения чувствительности к телаванцину (так же как и для двух других липогликопептидов — оритаванцина и далбаванцина). Изменение состоит в том, что теперь в среду для тестирования необходимо добавлять полисорбат-80. Это делается для предотвращения прилипания препарата к стенкам пластиковых пробирок. Данное изменение не только повысило воспроизводимость результатов определения чувствительности, но также привело к существенному, в среднем на 2 разведения, снижению получаемых значений *минимальных подавляющих концентраций* (МПК) и, соответственно, пересмотру критериев интерпретации результатов определения чувствительности [15]. Поэтому в публикациях разных лет можно встретить существенно различающиеся значения МПК для телаванцина. В данной статье мы приводим только результаты, полученные с использованием обновленного протокола тестирования.

В табл. 1 приведены результаты недавнего (штаммы собраны в 2013 г.) и наиболее крупного исследования *in vitro* активности телаванцина [16]. В целом, МПК₅₀ и МПК₉₀ телаванцина для стафилококков (*S. aureus* и коагулазонегативные стафилококки) составляют 0,03 и 0,06 мг/л соответственно, вне зависимости от географического региона и наличия/отсутствия устойчивости к β-лактамам. *E. faecalis* также отличается высокой *in vitro* чувствительностью к телаванцину (МПК_{50/90} —

0,12/0,12 мг/л). В упомянутом выше исследовании 98,4% всех штаммов и >99,9% ванкомицинчувствительных штаммов *E. faecalis* подавлялись концентрациями телаванцина ниже пограничных концентраций, рекомендованных FDA для чувствительных штаммов энтерококков (≤0,25 мг/мл). В отношении ванкомициночувствительных штаммов *E. faecium* телаванцин еще более активен, чем против *E. faecalis* (МПК_{50/90} — ≤0,015/0,03 мг/л) [16]. Суммарно для стрептококков значения МПК_{50/90} телаванцина составили ≤0,015 мг/л и 0,03 мг/л, с незначительными межвидовыми вариациями [16].

Действует ли телаванцин на грам(–) бактерии и анаэробы?

Телаванцин неактивен в отношении грам(–) бактерий, как аэробных, так и анаэробных. Против грам(+) анаэробов обладает высокой *in vitro* активностью.

Насколько сравнима in vitro активность телаванцина с другими антибиотиками?

Соотношение значений МПК телаванцина и ванкомицина для *S. aureus* представлено в табл. 2 [16].

В табл. 3 приведена сравнительная *in vitro* активность телаванцина и других антимикробных препаратов отношении штаммов, выделенных в 2013 г. из различных регионов мира [16].

По значениям МПК₅₀ и МПК₉₀ в отношении MRSA телаванцин (0,03 и 0,06 мг/л) в 8 раз активнее даптомицина (0,25 и 0,5 мг/л) и в 16–32 раза активнее ванкомицина (1 и 1 мг/л) и линезолида (1 и 1 мг/л) [16].

Активность телаванцина (МПК_{50/90} — 0,03/0,06 мг/л) против коагулазонегативных в 8–16 раз выше по сравнению с даптомицином (МПК_{50/90} — 0,25/0,5 мг/л) и линезолидом (МПК_{50/90} — 0,5/1 мг/л) и в 32 раза выше по сравнению с ванкомицином (МПК_{50/90} — 1/2 мг/л) [16].

При сравнении активности в отношении ванкомициночувствительных штаммов *E. faecalis* телаванцин (МПК_{50/90} — 0,12/0,12 мг/л) в 8–16 раз активнее ванкомицина (МПК_{50/90} — 1/2 мг/л), даптомицина (МПК_{50/90} — 1/1 мг/л), линезолида (МПК_{50/90} — 1/1 мг/л) и ампициллина (МПК_{50/90} — 1/2 мг/л). Уровни МПК_{50/90} для ванкомициночувствительных штаммов *E. faecium* еще ниже (≤0,015/0,03 мг/л), чем для *E. faecalis*. Более того, телаванцин сохраняет активность (МПК_{50/90} — 0,015/0,25 мг/л) против штаммов *E. faecium* с VanB фенотипом устойчивости к ванкомицину. Однако штаммы энтерококков с VanA фенотипом устойчивы к телаванцину (МПК_{50/90} — 1/2 мг/л) [16].

Таблица 1. Антимикробная активность телаванцина в отношении наиболее клинически значимых грам(+) кокков [16]

Микроорганизм (число штаммов)	МПК, мг/л		Число (кумулятивный%) штаммов, ингибируемых различными концентрациями телаванцина (мг/л) ¹								
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	<0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	>2
<i>S. aureus</i> (6843)	0,03	0,06	324 (4,7)	4741 (74,0)	1770 (99,9)	8 (100)					
MSSA (4230)	0,03	0,06	241 (5,7)	2931 (75,0)	1056 (99,9)	2 (100)					
MRSA (2613)	0,03	0,06	83 (3,2)	1810 (72,4)	714 (99,8)	6 (100)					
CoNS (875)	0,03	0,06	153 (17,5)	310 (52,9)	397 (98,3)	13 (99,8)	2 (100,0)				
<i>E. faecalis</i> (702)	0,12	0,12	2 (0,3)	20 (3,1)	228 (35,6)	431 (97,0)	10 (98,4)	1 (98,6)	0 (98,6)	2 ² (98,9)	8 ² (100)
<i>E. faecium</i> (437): ванко-чувств. (228)	0,03	2	156 (35,7)	72 (52,2)	9 (54,2)	1 (54,5)	8 (56,3)	39 (65,2)	79 (83,3)	57 (96,3)	16 (100)
VanA(196)	<0,015	0,03	149 (65,4)	70 (96,4)	8 (99,6)	1 (100)					
VanB(13)	1	2	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)	5 (2,6)	39 (22,4)	79 (62,8)	57 (91,8)	16 (100)
<i>S. pneumoniae</i> (1878)	<0,015	0,25	7 (53,8)	2 (69,2)	1 (76,9)	0 (76,9)	3 (100)				
Стрептококки группы <i>viridans</i> (522)	<0,015	<0,015	1867 (99,4)	11 (100)							
<i>S. anginosus</i> group (176)	<0,015	0,03	332 (63,6)	178 (97,7)	12 (100)						
β-Гемолитические стрептококки (1057):	<0,015	0,03	111 (63,1)	62 (98,3)	3 (100)						
<i>S. pyogenes</i> (478)	<0,015	0,03	684 (64,7)	333 (96,2)	36 (99,6)	4 (100)					
<i>S. agalactiae</i> (438)	<0,015	0,03	416 (87,0)	41 (95,6)	20 (99,8)	1 (100)					
<i>S. dysgalactiae</i> (140)	0,03	0,03	139 (31,7)	283 (96,3)	13 (99,3)	3 (100)					
	<0,015	<0,015	128 (91,4)	9 (97,9)	3 (100)						

Примечание. VanA — МПК ванкомицина и тейкопланина >4 и >8 мг/л соответственно; VanB — МПК ванкомицина и тейкопланина >4 и <8 мг/л соответственно.

¹ Модальные значения МПК выделены жирным шрифтом.

² Все штаммы с VanA фенотипом устойчивости к ванкомицину.

In vitro активность телаванцина в отношении стрептококков и пневмококков (МПК_{50/90} ≤ 0,015/≤ 0,03 мг/л) также превышает таковую для большинства других антибиотиков (см. табл. 3) [16].

Таким образом, если оценивать активность антибиотиков по значениям МПК, то, в целом, телаванцин является наиболее активным из зарегистрированных в РФ препаратов в отношении большинства наиболее клинически значимых грам(+) микроорганизмов (за исключение штаммов энтерококков и стафилококков с высокими уровнями резистентности к ванкомицину).

Телаванцин является бактерицидным или бактериостатическим препаратом?

Телаванцин, как и другие гликопептиды и липопептиды, является бактерицидным препаратом. Но, в отличие от ванкомицина, оказывающего очень медленный эффект на жизнеспособность бактериальных клеток, телаванцин обладает быстрой и сильно выраженной бактерицидной активностью как *in vitro*, так и *in vivo* [17–19].

Антимикробная активность телаванцина зависит от концентрации препарата и наилучшим образом описывается соотношением площади под фармакокинетической кривой (ПФК) к МПК [20]. В *in vitro* модели минимальное соотношение ПФК/МПК, необходимое для снижения числа жизнеспособных бактериальных клеток на 13lg без развития феномена повторного роста составило 50 (в перерасчете на режим дозирования 10 мг/кг). А максималь-

Таблица 2. Диаграмма рассеяния МПК телаванцина, сопоставленная с МПК ванкомицина для 6843 штаммов *S. aureus*, выделенных в Европе, Северной Америке, Латинской Америке и Азиатско-Тихоокеанском регионе [16]

МПК ванкомицина, мг/л	4						
	2		9	51	1		
	1	109	3402	1593	7		
	0,5	202	1328	125			
	0,25	14	2				
	≤0,12						
		≤0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5
МПК телаванцина, мг/л							

Модальные значения МПК телаванцина для штаммов с МПК ванкомицина 0,25, 0,5, 1 и 2 мг/л соответственно выделены жирным шрифтом.

ной выраженности киллинг достигал при значении соотношения ПФК/МПК=404 [21].

Также важно, что добавление человеческой сыворотки крови не влияло на выраженность бактерицидного эффекта телаванцина (эффект ингибирования бактерицидного эффекта сывороткой крови имеет место, например, для даптомицина) [21].

Кроме того, телаванцин оказывает бактерицидное действие не только на клетки *S. aureus*, находящиеся в фазе активного роста, но и на клетки в стационарной фазе [21].

Важным моментом является сохранение бактерицидности в отношении ванкомицинолентных и умереннорезистентных к ванкомицину штаммов *S. aureus* (VISA) [19].

Эффективность телаванцина оценивалась при изучении на ряде животных моделей. Так, например, у мышей с нейтропенией и стафилококковой бактериемией телаванцин значительно более существенно снижал титр жизнеспособных клеток MRSA и VISA в крови и тканях селезенки по сравнению с ванкомицином [22, 23]. Схожие результаты наблюдались на модели пневмонии у мышей [24]. На модели эндокардита аортального клапана у кроликов телаванцин был сравним с ванкомицином по эффективности стерилизации вегетаций от MRSA и значительно более эффективен в отношении VISA [25]. В *in vitro* модели телаванцин проявлял бактерицидную активность в перитонеальной диализной жидкости [26]. На данной модели в концентрации, имитирующей режим дозирования 10 мг/кг/сут, телаванцин продемонстрировал значительно большую бактерицидную активность по сравнению с цефазолином и ванкомицином в отношении *S. aureus*.

Что особенного в механизме действия телаванцина?

Телаванцин оказывает быстрый бактерицидный эффект на широкий спектр грам(+) бактерий за счет двойного механизма действия (рис. 1):

1) как и ванкомицин, телаванцин ингибирует финальные стадии синтеза клеточной стенки за счет связывания с D-аланин-D-аланин остатками мономеров пептидогликана, что приводит к нарушению полимеризации и формирования поперечных сшивок между цепями пептидогликана [27];

2) в отличие от ванкомицина, телаванцин также нарушает функционирование мембраны бактериальной клетки, приводя к повышению ее проницаемости с последующим выходом из бактериальной клетки АТФ и калия, что сопровождается нарушением мембранного потенциала (деполяризацией мембраны) [27].

Подобный комбинированный механизм действия объясняет существенно большую скорость и степень бактерицидности телаванцина по сравнению с ванкомицином, а также активность телаванцина в отношении штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину и даптомицину [28–30].

Интересно, что даже касаясь первого, классического для гликопептидов механизма действия, степень ингибирования синтеза пептидогликана клеточной стенки телаванцином в 14 раз выше таковой для ванкомицина. Это, вероятно, объясняется высокой способностью телаванцина к димеризации, что, наряду с «заякориванием» молекулы телаванцина на мембране микробной клетки посредством связывания с липидом II, значительно повышает концентрацию молекул препарата на поверхности микробной клетки [29–30].

Таблица 3. Сравнительная активность телаванцина и других антимикробных препаратов в отношении штаммов, выделенных в 2013 г. из различных регионов мира [16]

Препарат	МПК, мг/л			% чувствительных/промежуточно-резистентных/ резистентных штаммов		
	диапазон	МПК ₅₀	МПК ₉₀	FDA	CLSI	EUCAST
1	2	3	4	5	6	7
MRSA (n=2613)						
Телаванцин	<0,015–0,12	0,03	0,06	100,0/-/-	-/-/-	100/-/-
Ванкомицин	0,25–2	1	1		100/0/0	100/0/0
Даптомицин	<0,06–1	0,25	0,5		100/-/-	100/0/0
Линезолид	<0,12 – >8	1	1		99,9/0/0,1	99,9/0/0,1
Левифлоксацин	<0,12 – >4	4	>4		28,2/1,3/70,5	28,2/1,3/70,5
Эритромицин	<0,12 – >16	>16	>16		17,6/2,5/79,9	17,8/0,7/81,5
Клиндамицин	<0,25 – >2	<0,25	>2		66,6/0,1/33,3	66,3/0,3/33,4
Гентамицин	<1 – >8	<1	>8		88,9/0,3/10,8	88,2/0/11,8
Тетрациклин	0,06 – >32	0,12	2		90,9/0,4/8,7	90,0/0,5/9,5
Ко-тримоксазол	<0,5 – >4	<0,5	<0,5		97,4/0/2,6	97,4/0,1/2,5
Коагулазонегативные стафилококки (n=875)						
Телаванцин	<0,015–0,25	0,03	0,06	-/-/-	-/-/-	-/-/-
Оксациллин	<0,25 – >2	>2	>2		21,7/0/78,3	21,7/0/78,3
Ванкомицин	<0,12–2	1	2		100/0/0	100/0/0
Даптомицин	<0,06–4	0,25	0,5		99,8/-/-	99,8/0/0,2
Линезолид	0,25 – >8	0,5	1		99,7/0/0,3	99,7/0/0,3
Левифлоксацин	<0,12 – >4	0,5	>4		52,8/2,4/44,8	52,8/2,4/44,8
Эритромицин	<0,12 – >16	>16	>16		35,9/0,9/63,2	35,9/0,6/63,5
Клиндамицин	<0,25 – >2	<0,25	>2		66,5/1,2/32,3	65,7/0,8/33,5
Гентамицин	<1 – >8	<1	>8		61,8/6,7/31,5	57,9/0/42,1
Тетрациклин	<0,03 – >32	0,5	32		85,0/1,5/13,5	80,8/3,2/16,0
Ко-тримоксазол	<0,5 – >4	<0,5	>4		63,7/0/36,3	63,7/18,0/18,3
<i>E. faecalis</i> (n=702)						
Телаванцин	<0,015 – >2	0,12	0,12	98,4/-/-	-/-/-	-/-/-
Ампициллин	<0,25–4	1	2		100/0/0	100/0/0
Ванкомицин	0,5 – >16	1	2		98,4/0,2/1,4	98,4/0/1,6
Даптомицин	<0,06–4	1	1		100,0/-/-	-/-/-
Линезолид	0,25–2	1	1		100/0/0	100/0/0
Левифлоксацин	0,25 – >4	1	>4		73,5/0,6/25,9	74,1/0/25,9
Тетрациклин	0,06 – >32	>32	>32		21,5/0,8/77,7	-/-/-
Ванкомициночувствительные штаммы <i>E. faecium</i> (n=228)						
Телаванцин	<0,015–0,12	<0,015	0,03	-/-/-	-/-/-	-/-/-
Ампициллин	<0,25 – >8	>8	>8		11,0/0/89,0	9,6/1,4/89,0
Ванкомицин	0,5–4	1	1		100/0/0	100/0/0
Даптомицин	<0,06–4	2	2		100/-/-	-/-/-
Линезолид	0,5–2	1	1		100/0/0	100/0/0
Левифлоксацин	1 – >4	>4	>4		10,5/4,0/85,5	14,5/0/85,5
Тетрациклин	0,12 – >32	0,5	>32		52,9/0,8/46,3	-/-/-

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5	6	7
<i>S. pneumoniae</i> (n=1878)						
Телаванцин	<0,015–0,03	<0,015	<0,015	–/–/–	–/–/–	–/–/–
Пенициллин	<0,06–8	<0,06	2		90,9/8,2/0,9 ¹	–/–/–
Пенициллин	<0,06–8	<0,06	2		60,5/21,0/18,5 ¹	60,5/30,4/9,1
Ванкомицин	<0,12–0,5	0,25	0,5		100/–/–	100/0/0
Линезолид	<0,06–1	0,12	0,25		–/–/–	–/–/–
Левифлоксацин	<0,12–2	1	1		100/–/–	100/0/0
Эритромицин	0,25 – >4	1	1		98,9/0,2/0,9	98,9/0,0/1,1
Клиндамицин	<0,12 – >16	<0,12	>16		57,8/0,8/41,4	57,8/0,8/41,4
Тетрациклин	<0,25 – >2	<0,25	>2		75,3/0,4/24,3	75,7/0/24,3
Стрептококки группы <i>viridans</i> (n=522)						
Телаванцин	<0,015–0,06	<0,015	0,03	100,0/–/–	–/–/–	–/–/–
Пенициллин	<0,06 – >8	<0,06	0,5		77,0/19,7/3,3	84,9/11,8/3,3
Ванкомицин	<0,12–1	0,5	1		100/–/–	100/0/0
Даптомицин	<0,06–2	0,25	1		99,2/–/–	–/–/–
Линезолид	<0,12–4	0,5	1		99,8/–/–	–/–/–
Левифлоксацин	0,25 – >4	1	2		96,3/0,6/3,1	–/–/–
Эритромицин	<0,12 – >16	<0,12	16		58,7/2,7/38,6	–/–/–
Клиндамицин	<0,25 – >2	<0,25	>2		87,1/1,0/11,9	88,1/0/11,9
Тетрациклин	<0,03 – >32	0,5	>32		67,4/3,1/29,5	–/–/–
β-Гемолитические стрептококки (n=1057)						
Телаванцин	<0,015–0,12	<0,015	0,03	100,0/–/–	–/–/–	–/–/–
Пенициллин	<0,06–0,12	<0,06	<0,06		100/–/–	100/0/0
Ванкомицин	<0,12–0,5	0,25	0,5		100/–/–	100/0/0
Даптомицин	<0,06–1	<0,06	0,25		100/–/–	100/0/0
Линезолид	<0,12–1	1	1		100/–/–	100/0/0
Левифлоксацин	<0,12 – >4	0,5	1		99,3/0,2/0,5	95,4/3,9/0,7
Эритромицин	<0,12 – >16	<0,12	>16		72,6/1,1/26,3	72,6/1,1/26,3
Клиндамицин	<0,25 – >2	<0,25	>2		85,7/0,4/13,9	86,1/0,0/13,9
Тетрациклин	0,06 – >32	1	>32		51,3/1,9/46,8	50,2/1,1/48,7

Примечание. ¹ – для штаммов, выделенных из ликвора.

Есть ли у телаванцина постантибиотический эффект?

Длительность постантибиотического эффекта (ПАЭ) телаванцина для большинства грам(+) бактерий (включая MRSA и VISA) составляет 4–6 ч [31]. Для ванкомицина постантибиотический эффект составляет около 1 часа, а при применении антистафилококковых пенициллинов ПАЭ отсутствует.

Действует ли телаванцин на внутриклеточно расположенные микроорганизмы?

Телаванцин демонстрирует бактерицидную активность в отношении внутриклеточно распо-

ложенных форм *S. aureus* с различными фенотипами резистентности. Внутри эукариотических клеток телаванцин преимущественно локализуется в лизосомах [32]. На рис. 2 представлена разница в действии ванкомицина и телаванцина на клетки контрольного метициллинчувствительного штамма *S. aureus*, расположенные в человеческих ТНР-1 макрофагах [19].

Действует ли телаванцин на микроорганизмы в составе биопленки?

В клинически достижимых концентрациях телаванцин предотвращает образование и ингибирует рост биопленок, сформированных *S. aureus*,

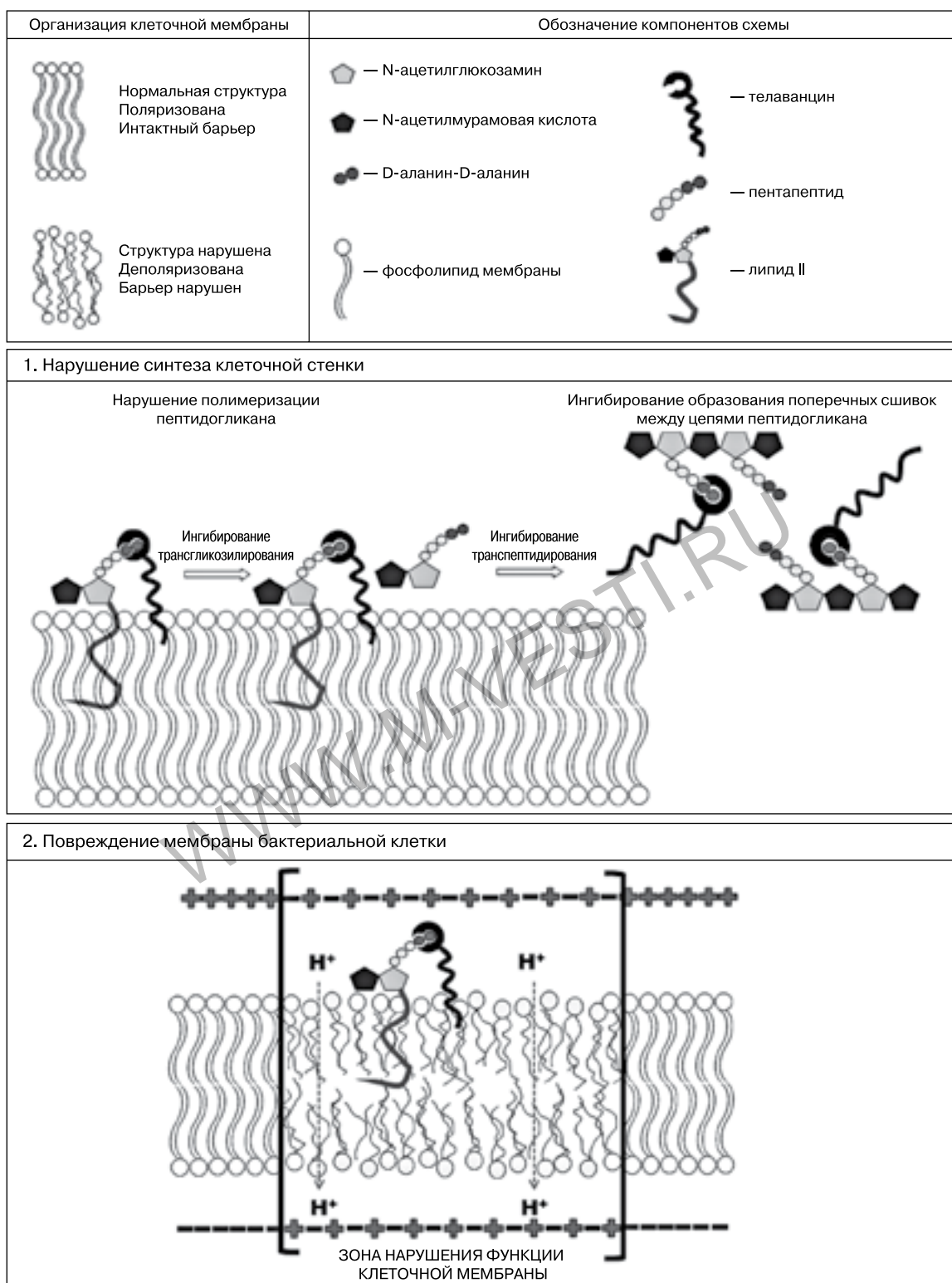


Рис. 1. Двойной механизм действия телаванцина [28].

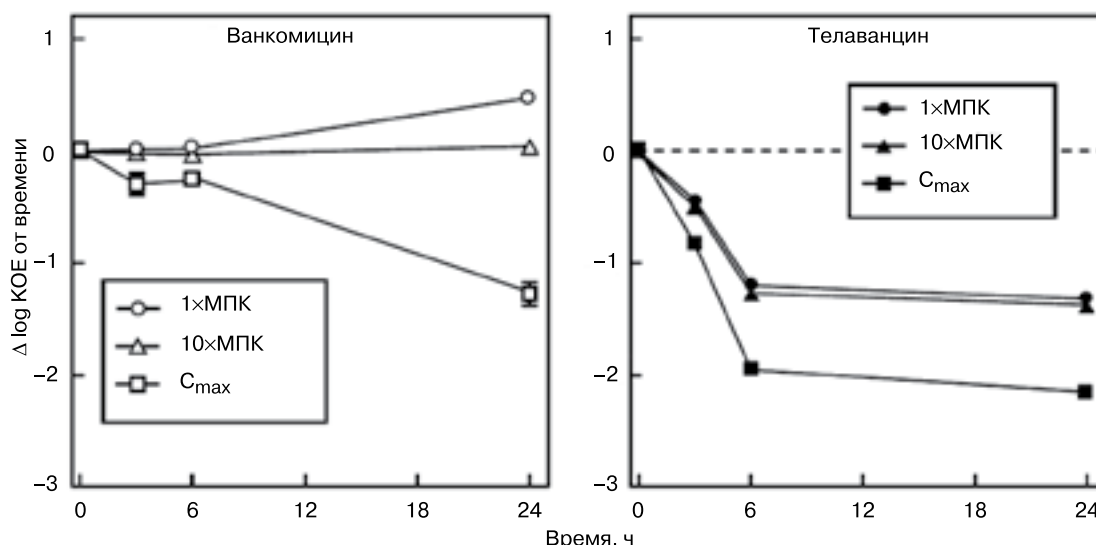


Рис. 2. Кинетика активности ванкомицина и телаванцина в отношении внутриклеточных форм *S. aureus* (штамм ATCC 25923) на модели человеческих THP-1 макрофагов (начальный бактериальный инокулюм — $10^{6.21}$ КОЕ/мл [19]).

Staphylococcus epidermidis и *Enterococcus faecalis*. Более того, телаванцин активнее ванкомицина в отношении биопленок, сформированных штаммами MRSA, MSSA, VISA [33, 34].

Имеет ли место синергизм/антагонизм телаванцина с другими антибиотиками?

Данные по влиянию антимикробных препаратов на активность телаванцина достаточно ограничены. В одном исследовании оценивалось влияние добавления к телаванцину ципрофлоксацина, цефепима, имипенема, пиперациллина/тазобактама на активность в отношении MRSA, VISA, VRSA, *Streptococcus agalactiae*, ванкомицинорезистентных штаммов *E. faecium*, ванкомициночувствительных штаммов *E. faecalis* и штамма *S. aureus*, нечувствительного к даптомицину [35]. Был отмечен синергизм комбинации телаванцина с имипенемом, пиперациллином/тазобактамом в отношении штамма VISA, а также комбинации телаванцина с цефепимом, имипенемом, пиперациллином/тазобактамом в отношении VRSA. Но действительно важным результатом данного исследования было документирование отсутствия антагонизма для всех вышеперечисленных комбинаций.

Теоретически антагонизм может наблюдаться между телаванцином и ингибиторами синтеза липида II (фосфомицин, циклосерин), поскольку они снижают концентрацию последнего, что снижает аккумуляцию молекул телаванцина на поверхности бактериальной клетки, и соответственно

приводит к снижению деполаризации мембраны телаванцином [36].

Насколько актуальна проблема резистентности к телаванцину?

Достаточно немного известно о возможности формирования устойчивости к телаванцину. Это связано, во-первых, с крайне низкой частотой встречаемости устойчивости к препарату. Во-вторых, в проведенных исследованиях искусственно селективировать устойчивость к телаванцину было крайне сложно. Так, в одном исследовании с включением полирезистентных штаммов энтерококков, стафилококков и стрептококков в течение 10 дней серийных пассажей на среде с содержанием субингибирующих концентраций телаванцина не удалось получить ни одной спонтанной мутации, приводящей к значимому снижению чувствительности к препарату [35]. В другом исследовании в течение 20-дневного эксперимента также не удалось добиться значимого роста МПК для исследуемых штаммов MRSA ($n=7$), MSSA ($n=1$) и ванкомициночувствительного *E. faecalis* ($n=1$) [37]. Таким образом, можно сделать вывод, что развитие устойчивости в процессе применения телаванцина как у отдельных пациентов, так и в общей популяции маловероятно. Фактически единственными микроорганизмами, для которых в настоящее время может констатироваться наличие устойчивости к телаванцину, это энтерококки с VanA фенотипом ванкомицинорезистентности.

Как определять чувствительность к телаванцину?

В рекомендациях Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST — www.eucast.org) описывается только методология количественного определения чувствительности к телаванцину стафилококков путем микроразведений в жидкой питательной среде (в соответствии со стандартом ISO-2076). При этом существует важное отличие от тестирования большинства других антибиотиков: при определении чувствительности к телаванцину в среду необходимо добавлять полисорбат-80 (до конечной концентрации 0,002%) для предотвращения прилипания препарата к пластику стенок пробирки. Чувствительными к телаванцину считаются штаммы с МПК $\leq 0,125$ мг/л, резистентными — с МПК 0,25 мг/л и выше. Для контроля качества определения чувствительности используется штамм американской типовой коллекции культур *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, диапазон приемлемых значений МПК для которого составляет 0,03–0,125 мг/л [38]. Для энтерококков и стрептококков пограничные значения МПК в стандартах EUCAST пока не определены.

Необходимо отметить, что в настоящее время есть удобные коммерчески доступные градиентные методы определения МПК: MIC Test Strip (Liofilchem®) и E-test (bioMérieux).

В рекомендациях Института по клиническим и лабораторным стандартам США (CLSI, 2015), пограничные концентрации для телаванцина не указаны, однако приводятся контрольные диапазоны МПК для референтных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (0,03–0,12 мг/л), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (0,03–0,12 мг/л) и *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 (0,004–0,015 мг/л). Кроме того, в рекомендациях CLSI (2015) указаны допустимые значения зоны подавления роста (диск с 30 мкг телаванцина) *Staphylococcus aureus* 25923 (16–20 мм) и *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 (17–24 мм) [39]. Хотя, конечно, применение диско-диффузионного метода для определения чувствительности к глико- и липопептидным антибиотикам является достаточно спорным.

Также существуют критерии, предлагаемые Администрацией по контролю продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA). Согласно данным критериям, как чувствительные к телаванцину расцениваются штаммы *Staphylococcus aureus* с МПК $\leq 0,12$ мг/л, *E. faecalis* — с МПК $\leq 0,12$ мг/л, *Streptococcus anginosus* и зеленящие стрептококки — с МПК $\leq 0,06$ мг/л, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* и другие β -гемолитические

стрептококки — с МПК $\leq 0,12$ мг/л (Theravance Biopharma Antibiotics, Inc, 2014).

Что делать, если лаборатория вашего стационара не определяет чувствительность к телаванцину?

Часто, по крайней мере в ближайшее время, может наблюдаться ситуация, когда микробиологическая лаборатория не сможет предоставить клиницисту результаты определения чувствительности к телаванцину. Это связано как с вышеуказанным отсутствием интерпретационных критериев для микроорганизмов (кроме *S. aureus*) и критериев для диско-диффузионного метода, так и с техническими сложностями (сложность метода микроразведений для рутинных лабораторий, отсутствие данного антибиотика в большинстве панелей для различных микробиологических анализаторов, высокая стоимость E-тестов и MIC Test Strip).

Значит ли это, что мы не можем применять телаванцин клинически? Совсем нет. Так, например, в рекомендациях EUCAST указывается, что все чувствительные к ванкомицину изоляты *S. aureus* (MRSA) автоматически должны быть расценены как чувствительные к телаванцину [40]. А как быть с другими микроорганизмами? В целом, поскольку телаванцин превосходит по микробиологической активности ванкомицин в отношении всех грам(+) бактерий, можно предполагать, что все ванкомициночувствительные штаммы могут быть оценены как чувствительные и к телаванцину [41]. Более того, учитывая отсутствие проблем с чувствительностью к гликопептидам у стрептококков и крайне низкую частоту устойчивости у стафилококков, данные микроорганизмы могут расцениваться как чувствительные к телаванцину (как и к другим гликопептидам) при технической невозможности определения чувствительности. Более сложная ситуация с энтерококками. Для данной группы микроорганизмов определять чувствительность к гликопептидам нужно обязательно. Но в целом для этого может быть достаточно определения чувствительности только к ванкомицину. При этом штаммы, чувствительные к ванкомицину, можно расценивать как чувствительные и к телаванцину, а устойчивые к ванкомицину — соответственно как устойчивые и к телаванцину.

Фармакокинетические параметры**Каковы основные особенности фармакокинетики телаванцина?**

Все гликопептиды, включая телаванцин, являются крупными молекулами и обладают очень низкой биодоступностью при приеме внутрь. В этой

связи для терапии системных инфекций телаванцин применяется исключительно внутривенно, причем в виде медленной инфузии с целью профилактики нежелательных реакций, связанных с введением препарата [42].

В исследовании у здоровых добровольцев с множественным подбором доз телаванцин проявлял линейную фармакокинетику при введении в дозе от 1 до 12,5 мг/кг. Телаванцин имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови (~93%).

В табл. 4 приведены основные фармакокинетические параметры телаванцина при применении в рекомендованной терапевтической дозе (10 мг/кг/сут) у взрослых здоровых добровольцев [42, 43].

Не было отмечено зависимости фармакокинетических параметров от пола [43].

Длительный период полувыведения в сочетании с наличием длительного постантибиотического эффекта позволяет вводить препарат 1 раз в сутки.

После введения 3 доз телаванцина (7,5 мг/кг/сут) 8 здоровым добровольцам, среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой (ПФК) в плазме и жидкости волдырей составили 85 и 16 мг/мл, 604 и 241 мг/ч/мл соответственно. В среднем, значение ПФК препарата в жидкости волдырей составило 40% от ПФК в сыворотке крови [44].

Телаванцин хорошо проникает в жидкость, выстилающую альвеолы (ЖВА) и альвеолярные макрофаги [44]. Максимальных значений концентрации в ЖВА достигала через 8 ч (3,7 мг/мл) и снижалась до 0,9 мг/мл через 24 ч после введения препарата. Данные концентрации сопоставимы с соответствующими концентрациями несвязанной фракции телаванцина в плазме крови [45, 46]. Максимальная концентрация телаванцина (45 мг/мл) в альвеолярных макрофагах достигается через 12 ч после введения терапевтической дозы препарата [45]. В отличие от даптомицина легочный сурфактант не оказывает влияния на активность телаванцина.

Ни один из изоферментов CYP 450 (CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5, 4A11) не метаболизирует телаванцин.

Из организма телаванцин выводится в основном с мочой. При этом 65–72% препарата выводятся в неизменном виде [43].

Клиренс телаванцина значимо не изменяется у здоровых пожилых людей, но существенно снижается при почечной недостаточности [47]. При 4-часовом сеансе гемодиализа удаляется только около 6% препарата [48]. Существенная часть телаванцина удаляется при вено-венозной гемофильтрации (вне зависимости от типа используемого

Таблица 4. Фармакокинетические параметры телаванцина у взрослых добровольцев при применении в дозе 10 мг/кг

Параметр	Однократная инфузия	Многократные инфузии
C_{max} , мкг/мл	93,6±14,2	108±26
ПФК _{0-∞} , мкг×ч/мл	747±129	— ¹
ПФК _{0-24 h} , мкг×ч/мл	666±107	780±125
$t_{1/2}$, ч	8,0±1,5	8,1±1,5
Cl, мл/ч/кг	13,9±2,9	13,1±2,0
V_{ss} , мл/кг	145±23	133±24

Примечание. C_{max} — средняя максимальная концентрация в плазме крови;
ПФК — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»;
 $t_{1/2}$ — период полувыведения;
Cl — клиренс;
 V_{ss} — кажущийся объем распределения в равновесном состоянии;
¹ данные отсутствуют.

гемофильтра), при этом выведение препарата пропорционально ускоряется при увеличении скорости ультрафильтрации. В связи с этим у пациентов, получающих длительную вено-венозную гемофильтрацию, видимо, необходима коррекция режима дозирования [49]. Так как почечная экскреция является основным путем выведения, то необходима коррекция дозы у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин.

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (Child-Pugh класс B) не происходит существенного изменения фармакокинетики телаванцина [50].

Результаты клинических исследований

По каким показаниям проводились многоцентровые международные рандомизированные контролируемые клинические исследования телаванцина?

На настоящий момент крупные многоцентровые клинические исследования проводились по двум показаниям: при нозокомиальной пневмонии (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию) и при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей [51, 52].

Какие результаты были получены в исследованиях телаванцина при нозокомиальной пневмонии?

Было проведено 2 многоцентровых рандомизированных исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности применения телаванцина

ванцина при нозокомиальной пневмонии, вызванной грам(+) микроорганизмами (исследования «the Assessment of Telavancin for Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia» (ATTAIN); протоколы NCT00107952 и NCT00124020) [53].

Всего в ходе данных исследований хотя бы одну дозу телаванцина получили 1503 пациента из 274 исследовательских центров в 38 странах. В обоих исследованиях телаванцин применялся в дозе 10 мг/кг/сут и в качестве препарата сравнения выступал ванкомицин (режим дозирования 1 г 2 раза/сут); длительность терапии составляла 7–21 дней [53].

Исследуемые группы были сопоставимы по демографическим данным и тяжести состояния пациентов (пропорция пациентов с оценкой по шкале APACHE-II ≥ 20 была 22% в группе телаванцина и 25% в группе ванкомицина, $p=0,18$).

Частота клинического выздоровления на контрольном визите была сопоставима в обеих группах и составила у пациентов, доступных для оценки клинической эффективности, 82,4 и 80,7% при терапии телаванцином и ванкомицином соответственно. В популяции пациентов, доступных для оценки микробиологической эффективности, частота выздоровления составила 79,0% в группе телаванцина и 76,8% в группе ванкомицина [53].

В каждом из исследований по отдельности и при совместном анализе исследований был достигнут критерий *non-inferiority* для телаванцина по сравнению с ванкомицином. При этом частота клинического выздоровления была статистически достоверно выше в группе телаванцина у пациентов с моноинфекцией, вызванной штаммами *S. aureus* с МПК ванкомицина ≥ 1 мг/л, вне зависимости от того, являлся ли штамм MRSA или MSSA ($p=0,03$) [53]. Для справки: клиническая эффективность линезолида в сравнении с ванкомицином при нозокомиальной пневмонии составила в ранее проведенных исследованиях 66,4–67,9% [54, 55] и 57,6–59,0% при пневмонии, вызванной MRSA [56, 57].

При обобщенном анализе двух исследований ATTAIN летальность в обеих группах терапии значимо не различалась (20,0% в группе телаванцина и 18,6% в группе ванкомицина). Частота серьезных *нежелательных побочных реакций* (НПР) и частота отмены препарата в связи с развитием НПР была выше у пациентов, получавших телаванцин (31 и 8% соответственно) в сравнении с пациентами, получавшими ванкомицин (26 и 5% соответственно). Наиболее частой НПР, приводившей к необходимости отмены терапии телаванцином, была острая почечная недостаточность (1,2%), а в группе ванкомицина — септический шок (0,7%) [53].

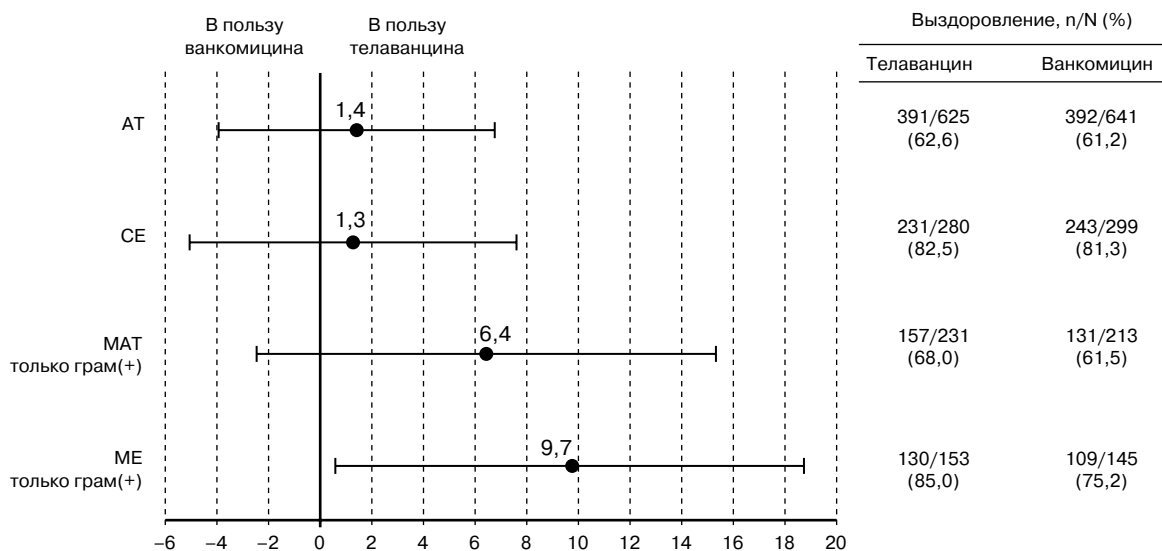
Но при исключении из анализа пациентов с наличием на момент начала терапии (позднее определенного при регистрации препарата в Европе) противопоказания для назначения телаванцина (клиренс креатинина < 30 мл/мин или нахождение пациента на гемодиализе) [58] показатели безопасности терапии телаванцином уже не отличались от таковых для ванкомицина [59]. А выживаемость на 28-й день после отмены терапии составила 88,9% в группе телаванцина и 85,5% в группе ванкомицина [59]. При этом клиническое выздоровление в микробиологически оцениваемой популяции пациентов чаще достигалось на терапии телаванцином (85,0%), чем на терапии ванкомицином (75,2%), см. рис. 3 [59].

Какие результаты были получены в исследованиях телаванцина при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей?

По данному показанию было проведено два исследования II фазы (FAST-1 и FAST-2) и два исследования III фазы (ATLAS-I и ATLAS-II).

В исследованиях II фазы оценивалась эффективность и безопасность телаванцина при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей (ИКМТ), вызванных грам(+) микроорганизмами в сравнении со стандартной терапией (ванкомицин или антистафилококковые пенициллины) [60].

В первом исследовании доступным для клинической оценки был 141 пациент. Клиническое выздоровление было достигнуто в 79% случаев в группе телаванцина и в 80% случаев в группе стандартной терапии [60]. При этом для пациентов, у которых на момент начала исследования была документирована MRSA-инфекция ($n=48$), клиническое выздоровление было достигнуто в 82% случаев терапии телаванцином и в 69% случаев стандартной терапии. НПР, расцененные как возможно обусловленные терапией, были зарегистрированы у 32% пациентов, получавших телаванцин, и у 29% пациентов контрольной группы. Частота серьезных НПР была несколько ниже при терапии телаванцином (3%), в сравнении с контрольной группой (7%) [60]. В исследовании FAST-2, в отличие от исследования FAST-1, включались также и пациенты с клиренсом креатинина < 50 мл/мин (в первом исследовании это было критерием исключения) [61]. В связи с этим в исследовании FAST-2 доза телаванцина корректировалась в зависимости от функции почек. Всего для клинической оценки было доступно 154 пациента. В группе телаванцина клиническое выздоровление было достигнуто в 96% случаев, в группе стандартной терапии (ванкомицин или антистафилококковый пенициллин) —



AT — все пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата; CE — пациенты, доступные для оценки клинической эффективности; MAT — пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата, у которых на момент начала терапии из респираторного образца и/или из крови выделен предполагаемый возбудитель; ME — пациенты, доступные для оценки клинической эффективности, у которых на момент начала терапии из респираторного образца и/или из крови выделен предполагаемый возбудитель

Рис. 3. Клиническая эффективность телаванцина и ванкомицина в различных субпопуляциях пациентов. Данные представлены в виде точечных оценок различий между группами терапии телаванцином и ванкомицином и 95% доверительных интервалов. Из анализа исключены пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин или нахождение на гемодиализе) на момент начала терапии [59].

в 94%. Частота НПР была сопоставима: 56% для телаванцина и 57% — для препаратов сравнения. Также сопоставима была и частота развития серьезных НПР (6% для телаванцина и 4% для стандартной терапии) [61].

В двух исследованиях III фазы (ATLAS-I и ATLAS-II) телаванцин (в дозе 10 мг/кг каждые 24 ч) сравнивался с ванкомицином (в дозе 1 г каждые 12 ч) при терапии осложненных ИКМТ [62]. Суммарно в оба исследования было включено 579 пациентов с осложненными ИКМТ, вызванными MRSA. Среди них достигли клинического выздоровления 91% пациентов в группе телаванцина в сравнении с 84% при терапии ванкомицином [62]. При подгрупповом анализе была констатирована более низкая клиническая эффективность телаванцина у пациентов с тяжелой и среднетяжелой почечной недостаточностью: при клиренсе креатинина ниже 50 мл/мин частота выздоровления была 67,4% в группе телаванцина в сравнении с 82,7% в контрольной группе [63]. Причина этого непонятна. Можно только отметить, что сыворотка крови пациентов с почечной недостаточностью, получавших телаванцин, *in vitro* подавляла рост контрольного штамма *S. aureus* так же, как и сыворотка от пациентов без почечной недостаточности [64].

Суммарно в исследованиях ATLAS развитие различных НПР было отмечено у 79% пациентов, получавших телаванцин, и у 72% пациентов, получавших ванкомицин. Наиболее частыми НПР в группе телаванцина были нарушение вкуса, тошнота/рвота и пенная моча. Серьезные НПР развились у 7 и у 5% пациентов, получавших телаванцин и ванкомицин соответственно [64].

По каким еще нозологиям есть данные, которые могут быть интересны с точки зрения клинического применения препарата?

Данных, которые бы касались применения телаванцина при других инфекциях, кроме ИКМТ и нозокомиальной пневмонии, относительно немного. Большая часть из них, так или иначе, касается инфекций кровотока — бактериемии и эндокардита. И это важно, поскольку, несмотря на кажущееся обилие в настоящее время препаратов, активных в отношении например MRSA, лишь немногие из них являются бактерицидными, что критично при лечении инфекций кровотока, особенно инфекционного эндокардита. Еще более ограничен перечень препаратов, потенциально бактерицидных в отношении энтерококков. Перед ванкомицином телаванцин имеет целый ряд теоретических преимуществ. В первую очередь, это более выраженный

и более быстрый бактерицидный эффект в отношении грам(+) бактерий, включая MRSA и штаммы со сниженной чувствительностью к ванкомицину. Также, как указывалось выше, для телаванцина характерна активность в отношении микробных клеток в составе биопленок.

Бактериемия

Эффективность телаванцина в сравнении с другими препаратами при бактериемии и эндокардите оценивалась на животных моделях. Например, в модели MRSA бактериемии у мышей с нейтропенией телаванцин приводил к значимо более существенному снижению числа жизнеспособных бактерий в крови и тканях селезенки по сравнению с ванкомицином ($p < 0,05$). Это сопровождалось также значимым снижением летальности у подопытных животных, получавших телаванцин, по сравнению с животными, получавшими ванкомицин, и контрольной группой, не получавшей антибиотика: 1/15 [7%], 15/15 [100%] и 15/15 [100%], соответственно [23]. В еще одной модели на мышах с нейтропенией сравнивалась эффективность телаванцина и ванкомицина при бактериемии, вызванной штаммом *S. aureus* с промежуточной устойчивостью к ванкомицину (проводились эксперименты с 3 различными штаммами). При этом телаванцин был эффективнее ванкомицина и его применение приводило к статистически значимому ($p < 0,05$) снижению бактериальной обсемененности тканей селезенки при инфекциях, вызванных всеми тремя использовавшимися штаммами. В еще двух моделях стафилококковой бактериемии у мышей были получены похожие результаты [65].

Поскольку в клинических исследованиях телаванцина при ИКМТ и нозокомиальной пневмонии были пациенты с сопутствующей бактериемией, анализ этих случаев представляет определенный интерес. В вышеупомянутых исследованиях ATLAS у 56 пациентов с осложненными ИКМТ имела место бактериемия (36 в группе телаванцина и 20 — в группе ванкомицина). К сожалению, нет опубликованных данных отдельного анализа этих случаев [66]. Среди пациентов с нозокомиальной грам(+) пневмонией, включенных в исследования ATTAIN, грам(+) бактериемия имела место у 73 пациентов (6,7% всех включенных в исследование пациентов), у 34 — в группе телаванцина и у 39 — в группе ванкомицина. Среди всех выделенных из крови возбудителей *S. aureus* составил 72,6%, причем большинство изолятов были метициллинорезистентными. Несмотря на то, что в общем в исследовании эффективность терапии и частота эрадикации возбудителя была сопоставима в обеих группах, в подгруппе пациентов, у

которых выделялся *S. aureus*, частота выздоровления была 60 и 33% для телаванцина и ванкомицина соответственно [66].

Было проведено исследование II фазы (исследование ASSURE) по лечению телаванцином в сравнении со стандартной терапией (ванкомицин или антистафилококковый пенициллин) неосложненной бактериемии, вызванной *S. aureus* [67]. Наиболее частым источником стафилококковой бактериемии в этом исследовании были центральные венозные катетеры, а среди штаммов *S. aureus* метициллинорезистентными были 50%. Частота выздоровления была сравнима между группами терапии. Однако число пациентов, доступных для клинической оценки (пациенты, получившие как минимум 12 дней терапии), было очень мало (8 — в группе телаванцина, 9 — в группе стандартной терапии) [67].

В 2014 г. на конференции Американского общества по инфекционным заболеваниям были представлены результаты исследования телаванцина в сравнении с ванкомицином при грам(+) инфекциях кровотока у онкологических пациентов ($n=78$) [68]. Возбудителями бактериемии были: *S. aureus* (51%), зеленящие стрептококки (23%), *Enterococcus* spp. (15%), коагулазонегативные стафилококки (8%) и β -гемолитические стрептококки (3%). Нейтропения на момент включения в исследование имела место у 51% пациентов. Наблюдалась видимая тенденция более высокой клинической эффективности телаванцина (83,3%) в сравнении с ванкомицином (63,2%), однако различия не достигли статистически значимого уровня ($p=0,051$) ввиду относительно небольшого числа пациентов [68].

Инфекционный эндокардит

Проводилось сравнение эффективности телаванцина и ванкомицина как *in vitro*, так и на модели эндокардита аортального клапана у кроликов, вызванного метициллинорезистентным (MRSA) и промежуточно-устойчивым к ванкомицину (VISA) штаммами *S. aureus* [69]. Телаванцин проявлял бактерицидную активность в исследованиях кривой гибели бактерий в концентрации 5 мг/л в отношении как MRSA, так и VISA. Ванкомицин в такой концентрации в отношении MRSA действовал бактериостатически, а бактерицидная активность развивалась только при концентрации 10 мг/л. В отношении штамма VISA ванкомицин в концентрации 10 мг/л оказывал только бактериостатическое действие. По сравнению с контрольной группой кроликов, не получавших антибиотикотерапии, применение телаванцина в течение 4 дней значимо снижало средний титр клеток MRSA в вегетациях, а у 6 из 11 животных привело к стерилизации вегетаций. При

введении ванкомицина в дозе 30 мг/кг стерилизация вегетаций произошла только в 3 случаях из 10, а снижение титра микробных клеток было менее выраженным. В другой модели телаванцин был значительно эффективнее ванкомицина при инфекции, вызванной VISA, что выражалось в значимо более высоком снижении числа жизнеспособных бактериальных клеток в вегетациях в сравнении с ванкомицином [70]. Кроме, в целом более высокой активности против грам(+) микроорганизмов, как уже указывалось выше, показаны преимущества телаванцина по действию на микробные клетки в составе биопленок, что потенциально важно как при терапии инфекционного эндокардита, так и при стафилококковой бактериемии, в том числе ассоциированной с центральными венозными катетерами.

Первый опубликованный случай использования телаванцина при правостороннем эндокардите, вызванном MRSA (МПК ванкомицина 0,5 мг/л, МПК даптомицина 1 мг/л), имел место у пациента с персистирующей бактериемией, у которого несмотря на терапию ванкомицином в дозе 15 мг/кг 2 р/сут (при остаточной концентрации ванкомицина 15–20 мг/л), микроорганизм выделялся из крови в течение 8 дней терапии. Через 24 часа после начала терапии телаванцином возбудитель из крови был эрадицирован и терапия привела к выздоровлению пациента [71]. В другом случае эндокардит был вызван штаммом *S. aureus* с промежуточной устойчивостью к ванкомицину. Изначально штамм был чувствителен к даптомицину, однако на фоне терапии этим препаратом МПК даптомицина возросла с 0,5 до 2,0 мг/л, что сопровождалось сохранением бактериемии и клинической неэффективностью. Назначение телаванцина привело к разрешению бактериемии в течение первых суток лечения и выздоровлению пациента [72]. Был опубликован еще один похожий случай успешного применения телаванцина после неэффективной предшествующей терапии даптомицином эндокардита митрального клапана, вызванного MRSA [73].

Безопасность

Насколько безопасно применение телаванцина?

Данные по безопасности телаванцина в сравнении с ванкомицином базируются на совместном анализе проведенных клинических исследований, в которые в общей сложности было включено 3565 пациентов [73]. Смертность была сопоставима — 8,9% vs 8,3%, ОШ=1,08 (95% ДИ, 0,84–1,38) при терапии телаванцином и ванкомицином соответственно [73]. Однако при подгрупповом анализе

28-дневной выживаемости у пациентов, получавших телаванцин, была выявлена зависимость риска летального исхода от функции почек [74]. Среди пациентов с тяжелой и среднетяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) 28-дневная выживаемость была ниже при терапии телаванцином (59%), чем при терапии ванкомицином (70%) [74]. При сравнении 28-дневной выживаемости у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) была выявлена такая же закономерность между группами терапии (47% — телаванцин, 62% — ванкомицин) [75]. В то же время для пациентов с уровнем клиренса креатинина >30 мл/мин достоверной разницы по выживаемости при терапии телаванцином и ванкомицином не было. Из вышесказанного можно заключить, что по безопасности применения у пациентов без тяжелой почечной недостаточности (при клиренсе креатинина >30 мл/мин) телаванцин не уступает ванкомицину [75].

В сравнении с ванкомицином при терапии телаванцином отмечалось меньше НПР, непосредственно связанных с инфузией препарата [74].

Кроме нарушения функции почек, среди нежелательных побочных реакций при применении телаванцина отмечались: нарушение вкуса (31,6%), тошнота (17,1%), головная боль (13,2%), запор (9,3%), бессонница (7,7%), анемия (6,3%), удлинение интервала QT (3,8%) [74].

Показания к применению

По каким показаниям телаванцин одобрен к применению?

На настоящий момент телаванцин применяется по 2 показаниям:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- нозокомиальная пневмония (включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию).

По каким еще показаниям применение телаванцина может быть интересно?

Учитывая быстрое бактерицидное действие препарата на широкий круг грам(+) микроорганизмов, адекватную активность не только в отношении MRSA, но и MSSA, сохранение активности в отношении штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину и даптомицину, а также данные *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований, несомненно представляет интерес рассмотрение возможности применения телаванцина в терапии инфекций кровотока, включая бактериемию и инфекционный эндокардит.

Таблица 5. Потенциальные преимущества телаванцина в сравнении с другими препаратами, применяемыми для терапии тяжелых грам(+) инфекций

Препарат сравнения	Преимущества телаванцина
Ванкомицин	Быстрое бактерицидное действие Активность против штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину Действие на внутриклеточно расположенные бактерии и микробные биопленки Более низкая частота НПР, связанных с инфузией препарата Отсутствие необходимости терапевтического лекарственного мониторинга
Даптомицин	Активность против устойчивых к даптомицину штаммов Возможность применения при пневмонии.
Линезолид	Быстрое бактерицидное действие Активность против устойчивых к линезолиду штаммов Отсутствие гематотоксичности
Оксациллин (и другие антистафилококковые β -лактамы)	Активность против устойчивых штаммов Действие на внутриклеточно расположенные бактерии и микробные биопленки Меньшая вероятность аллергических реакций
Тигециклин	Быстрое бактерицидное действие Активность против устойчивых к тигециклину штаммов Возможность применения при пневмонии

Противопоказания

У каких пациентов не следует применять телаванцин?

Телаванцин противопоказан при следующих ситуациях:

- острая почечная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин);
- нахождение на гемодиализе;
- повышенная чувствительность к телаванцину или любому его вспомогательному веществу;
- одновременное внутривенное введение нефракционированного гепарина натрия (так как активированное частичное тромбопластиновое время продлевается от 0 до 18 часов после введения телаванцина);
- возраст до 18 лет;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

В каких случаях телаванцин следует применять с особой осторожностью?

Таковыми случаями являются:

- нарушение функции почек при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин;
- сопутствующая терапия нефротоксичными лекарственными препаратами;
- наличие сопутствующих заболеваний, часто сопровождающихся нарушением функции почек (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь и т. д.);

- удлинение интервала QT и применение других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT;
- наличие в анамнезе информации о гиперчувствительности к ванкомицину.

Дозирование

Как и в какой дозе применять телаванцин?

Взрослым пациентам телаванцин применяется в дозе 10 мг/кг путем внутривенной инфузии продолжительностью не менее 60 мин каждые 24 часа.

У пациентов с нарушением функции почек и при клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин телаванцин вводится в дозе 7,5 мг/кг каждые 24 часа.

Заключение

Таким образом, в нашем арсенале появился еще один препарат для терапии инфекций, вызванных грам(+) возбудителями. Причем телаванцин имеет ряд преимуществ при сравнении с другими применяемыми для этой цели антибиотиками (табл. 5), основным из которых является быстрый бактерицидный эффект, в том числе в отношении штаммов, устойчивых к другим препаратам, а также в отношении внутриклеточно расположенных микроорганизмов и микробных биопленок. Необходимо проведение дальнейших исследований для решения вопроса о потенциале применения этого нового препарата не только при инфекциях кожи и мягких тканей и нозокомиальной пневмонии, но и при инфекциях других локализаций, а также у пациентов в возрасте до 18 лет.

Литература

1. Bryskier A. Glycopeptides and lipoglycopeptides. In: Bryskier A. editor Antimicrobial Agents. ASM Press, Washington, DC. 2005.
2. Leadbetter M.R., Adams S.M., Bazzini B., et al. Hydrophobic vancomycin derivatives with improved ADME properties: discovery of telavancin (TD-6424). J Antibiot (Tokyo). 2004 May; 57(5):326-36.
3. Butler M.S., Hansford K.A., Blaskovich M., Halai R., Cooper M.A. Glycopeptide antibiotics: Back to the future. The Journal of Antibiotics 2014;1-14.
4. Higgins D. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:1127-34.
5. Lunde C.S., et al. Telavancin disrupts the functional integrity of the bacterial membrane through targeted interaction with the cell wall precursor Lipid II. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:3375-83.
6. Trevino J., et al. New insights into glycopeptide antibiotic binding to cell wall precursors using SPR and NMR spectroscopy. Chem Eur J 2014; 20:7363-72.
7. Beauregard D.A., Williams D.H., Gwynn M.N., Knowles D. J. Dimerization and membrane anchors in extracellular targeting of vancomycin group antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39:781-5.
8. Draghi D.C., Jones M.E., Flamm R.K., Thornsberry C., Sahn D.F. Telavancin activity against current and diverse populations of enterococci and *Streptococcus pneumoniae*. Presented at the 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, December 16-19, 2005, Washington, DC.
9. Mendes R.E., Sader H.S., Farrell D.J., Jones R.N. Worldwide appraisal and update (2010) of telavancin activity tested against a collection of Gram-positive clinical pathogens from five continents. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:3999-4004.
10. Song Y., Lunde C.S., Benton B.M., Wilkinson B.J. Further insights into the mode of action of the lipoglycopeptide telavancin through global gene expression studies. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 3157-64.
11. Eliopoulos G.M., Wennersten C.B., Sakoulas G., Moellering R.C. In vitro bactericidal activity of telavancin against *S. aureus* with relative tolerance to vancomycin. Presented at the 44th Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 30- November 2, 2004, Washington, DC.
12. Madrigal A.G., Basuino L., Chambers H.F. Efficacy of telavancin in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:3163-5.
13. Draghi D.C., Benton B.M., Krause K.M., Thornsberry C., Pillar C., Sahn D.F. Comparative surveillance study of telavancin activity against recently collected Gram-positive clinical isolates from across the United States. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:2383-8.
14. Jansen W.T., Verel A., Verhoef J., Milatovic D. In vitro activity of telavancin against Gram-positive clinical isolates recently obtained in Europe. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:3420-3424.
15. Farrell D.J., Mendes R.E., Rhomberg P.R., Jones R.N. Revised reference broth microdilution method for testing telavancin: effect on MIC results and correlation with other testing methodologies. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:5547-51.
16. Mendes R.E., Farrell D.J., Sader H.S., Streit J.M., Jones R.N. Update of the telavancin activity in vitro tested against a worldwide collection of Gram-positive clinical isolates (2013), when applying the revised susceptibility testing method. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2015; 81:275-9.
17. Leuthner K.D., Cheung C.M., Rybak M.J. Comparative activity of the new lipoglycopeptide telavancin in the presence and absence of serum against 50 glycopeptide non-susceptible staphylococci and three vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 2006 Aug;58(2):338-43.
18. Pace J.L., Krause K., Johnston D., et al. In vitro activity of TD-6424 against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:3602-4.
19. Barcia-Macay M., Lemaire S., Mingeot-Leclercq M.P., Tulkens P.M., Van Bambeke F. Evaluation of the extracellular and intracellular activities (human THP-1 macrophages) of telavancin versus vancomycin against methicillin-susceptible, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2006; 58:1177-84.
20. Hegde S.S., Reyes N., Wiens T., et al. Pharmacodynamics of telavancin (TD-6424), a novel bactericidal agent, against gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:3043-50.
21. Odenholt I., Lowdin E., Cars O. Pharmacodynamic effects of telavancin against methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains in the presence of human albumin or serum and in an in vitro kinetic model. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:3311-6.
22. Reyes N., Skinner R., Benton B.M., et al. Efficacy of telavancin in a murine model of bacteraemia induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2006; 58:462-5.
23. Hegde S.S., Difuntorum S., Skinner R., Trumbull J., Krause K.M. Efficacy of telavancin against glycopeptides-intermediate *Staphylococcus aureus* in the neutropenic mouse bacteraemia model. J Antimicrob Chemother 2009; 63:763-6.
24. Reyes N., Skinner R., Kaniga K., et al. Efficacy of telavancin (TD-6424), a rapidly bactericidal lipoglycopeptide with multiple mechanisms of action, in a murine model of pneumonia induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:4344-6.
25. Madrigal A.G., Basuino L., Chambers H.F. Efficacy of Telavancin in a rabbit model of aortic valve endocarditis

- due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:3163-5.
26. Clouse F.L., Hovde L.B., Rotschaffer J.C. *In vitro* evaluation of the activities of telavancin, cefazolin and vancomycin against methicillinsusceptible and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in peritoneal dialysate. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:4521-4.
 27. Higgins D.L., Chang R., Debabov D.V., et al. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 29:1127-34.
 28. Leonard S.N., Rybak M.J. Telavancin: An Antimicrobial with a Multifunctional Mechanism of Action for the Treatment of Serious Gram-Positive Infections. Pharmacotherapy 2008; 28(4):458-68.
 29. Lunde C.S., Hartouni S.R., Janc J.W., Mammen M., Humphrey P. P., Benton B.M. Telavancin disrupts the functional integrity of the bacterial membrane through targeted interaction with the cell wall precursor lipid II. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:3375-83.
 30. King A., Phillips I., Kaniga K. Comparative in vitro activity of telavancin (TD-6424), a rapidly bactericidal, concentration-dependent anti-infective with multiple mechanisms of action against Gram-positive bacteria. J Antimicrob Chemother 2004; 53:797-803.
 31. Pace J.L., Krause K., Johnston D., et al. *In vitro* activity of TD-6424 against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:3602-4.
 32. Barcia-Macay M., Mouaden F., Mingeot-Leclercq M., Tulkens P.M., Van Bambeke F. Cellular pharmacokinetics of telavancin, a novel lipoglycopeptide antibiotic, and analysis of lysosomal changes in cultured eukaryotic cells (J774 mouse macrophages and rat embryonic fibroblasts). Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008; 61:1288-94.
 33. Gander S., Kinnaird A., Finch R. Telavancin: in vitro activity against staphylococci in a biofilm model. J Antimicrob Chemother 2005; 56:337-43.
 34. LaPlante K.L., Mermel L.A. *In vitro* activities of telavancin and vancomycin against biofilm-producing *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, and *Enterococcus faecalis* strains. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:3166-9.
 35. Sahn D.F., Benton B.M., Cohen M.A., et al. Telavancin demonstrates a low potential for in vitro selection of resistance among key target grampositive species. Paper presented at 46th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA; 2006 Sep.
 36. Lunde C.S., Hartouni S.R., Janc J.W., e. a. Telavancin disrupts the functional integrity of the bacterial membrane through targeted interaction with the cell wall precursor lipid II. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(8):3375-83.
 37. Krause K.M., Benton B.M., Higgins D.L., et al. Telavancin possesses low potential for resistant mutant selection in serial passage studies of *Staphylococcus aureus* and enterococci. Paper presented at 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Copenhagen, Denmark; 2005 Apr.
 38. Quality Control table v 5.0. Available at URL: www.eucast.org
 39. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100S25 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Forth Informational Supplement. 2015.
 40. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST. Clinical breakpoints — bacteria (v 5.0). Available at URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 41. Dunne M.W., Sahn D., Puttagunta S. Use of vancomycin as a surrogate for dalbavancin in vitro susceptibility testing: results from the DISCOVER studies. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2015; 14(1):19.
 42. Shaw J.P., Seroogy J., Kaniga K., et al. Pharmacokinetics, serum inhibitory and bactericidal activity, and safety of telavancin in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:195-201.
 43. Wong S.L., Barriere S.L., Kitt M.M., Goldberg M.R. Multiple dose pharmacokinetics of intravenous telavancin in healthy male and female subjects. J Antimicrob Chemother 2008; 62:780-3.
 44. Sun H.K., Duchin K., Nightengale C.H., et al. Tissue penetration of telavancin after intravenous administration in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:788-90.
 45. Gotfried M.H., Shaw J.P., Benton B.M., et al. Intrapulmonary distribution of intravenous telavancin in healthy subjects and effect of pulmonary surfactant on in vitro activities of telavancin and other antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:92-7.
 46. Lodise T.P., Gotfried M., Barriere S., Drusano G.L. Telavancin penetration into human epithelial lining fluid determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:2300-4.
 47. Duchin K., Shaw J., Seroogy J., et al. Single dose pharmacokinetics of telavancin in subjects with renal dysfunction [abstract p1028]. In: Program and abstracts of the 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease (Prague, Czech Republic). 2004.
 48. Duchin K., Shaw J., Seroogy J., et al. Effect of hemodialysis on single dose pharmacokinetics of telavancin [abstract P 897]. In: Program and abstracts of the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease (Copenhagen, Denmark). 2005.
 49. Patel J.H., Grio M.C., Churchwell M.D., Seroogy J., Barriere S., Mueller B.A. Telavancin transmembrane clearance during in vitro continuous venovenous hemofiltration [abstract p1539]. In: Program and abstracts of the 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Nice, France). 2007.
 50. Wong S.L., Shaw J.P., Barriere S.L., et al. Pharmacokinetics of intravenous telavancin in subjects with hepatic impairment [abstract A-1951]. In program and abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco, CA). 2006.

51. Corey G.R., Kollef M.H., Shorr A.F., et al. Telavancin for hospital-acquired pneumonia: clinical response and 28-day survival. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2030-7.
52. Dunbar L.M., Tang D.M., Manasa R.M. A review of telavancin in the treatment of complicated skin and skin structure infections (cSSSI). *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008; 4(1) 235-44.
53. Rubinstein E., Lalani T., Corey G.R., et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to Gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2011; 52:31-40.
54. Rubinstein E., Cammarata S., Oliphant T., Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32:402-12.
55. Wunderink R.G., Cammarata S.K., Oliphant T.H., Kollef M.H. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003; 25:980-92.
56. Wunderink R.G., Rello J., Cammarata S.K., Croos-Dabrera R.V., Kollef M.H. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1789-97.
57. Wunderink R.G., Niederman M.S., Kollef M.H., et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012; 54:621-9.
58. Telavancin summary of product characteristics (EU). First issued 2 September 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001240/WC500115364.pdf [accessed 8 May 2014].
59. Torres A., Rubinstein E., Corey G.R., Stryjewski M.E., Barriere S.L. Analysis of Phase 3 telavancin nosocomial pneumonia data excluding patients with severe renal impairment and acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:1119-26.
60. Stryjewski M.E., O'Riordan W.D., Lau W.K., et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1601-7.
61. Stryjewski M.E., Chu V.H., O'Riordan W.D., et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria: FAST 2 study. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:862-7.
62. Stryjewski M.E., Graham D.R., Wilson S.E., et al. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1683-93.
63. Nnedu O.N., Pankey G.A. Update on the emerging role of telavancin in hospital-acquired infections. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015; 11:605-10.
64. Barriere S.L., Farrell D.J., Rhomberg P. R., Jones R.N. Serum inhibitory and bactericidal activity of telavancin in non-infected subjects with severe renal impairment or end-stage renal disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 80:327-9.
65. Corey G.R., Rubinstein E., Stryjewski M.E., Bassetti M., Barriere S.L. Potential role for telavancin in bacteremic infections due to Gram-positive pathogens: focus on *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2015; 60:787-96.
66. Barriere S.L. ATLAS trials: efficacy and safety of telavancin compared with vancomycin for the treatment of skin infections. *Future Microbiol* 2010; 5:1765-73. Keynan Y., Rubinstein E. Telavancin in the treatment of invasive Gram-positive infections. *Clinical Audit* 2012; 4:25-9.
67. Stryjewski M.E., Lentnek A., O'Riordan W., et al. A randomized Phase 2 trial of telavancin versus standard therapy in patients with uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia: the ASSURE study. *BMC Infect Dis* 2014; 14:289.
68. Chaftari A., Hachem R., Jordan M., et al. Evaluation of telavancin in the treatment of Gram-positive bloodstream infections in cancer patients. Poster presented at: IDWeek; October 8-12, 2014; Philadelphia, PA.
69. Madrigal A.G., Basuino L., Chambers H.F. Efficacy of telavancin in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3163-5.
70. Miry J.M., Garcia-de-la-Maria C., Armero Y., et al. Efficacy of telavancin in the treatment of experimental endocarditis due to glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2373-7.
71. Nace H., Lorber B. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with telavancin. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1315-6.
72. Marcos L.A., Camins B.C. Successful treatment of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* pacemaker lead infective endocarditis with telavancin. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:5376-8.
73. Joson J., Grover C., Downer C., Pujar T., Heidari A. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* mitral valve endocarditis with sequential linezolid and telavancin monotherapy following daptomycin failure. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2186-8.
74. Polyzos K.A., Mavros M.N., Vardakas K.Z., Makris M.C., Rafailidis P.I., Falagas M.E. Efficacy and safety of telavancin in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(8):e41870.
75. Corey G.R., Kollef M.H., Shorr A.F., et al. Telavancin for hospital-acquired pneumonia: clinical response and 28-day survival. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2030-7.

Вопросы безопасности при использовании антибактериальных препаратов в современной клинической практике

А.В. Кузьмина¹, В.А. Поливанов¹, И.Л. Асецкая^{1, 2}, С.К. Зырянов²

¹ ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

В связи с широким использованием антибиотиков в клинической практике необходимо с особой серьезностью относиться к оценке рисков, связанных с антибактериальной терапией. Только постоянный надзор за применением находящихся в обращении лекарственных препаратов позволяет составить адекватное представление о профиле их безопасности. В статье представлены некоторые результаты мониторинга безопасности противомикробных препаратов в пострегистрационном периоде, приводятся данные российских и зарубежных исследований частоты и тяжести нежелательных лекарственных реакций, возникающих при

использовании антибиотиков у разных групп пациентов, в том числе у детей и людей старшего возраста. Предлагаются практические рекомендации, направленные на снижение потенциальных рисков развития побочных эффектов противомикробной терапии. Обсуждаются актуальные проблемы нерационального применения антибактериальных препаратов и микробной антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антибактериальные препараты, нежелательные лекарственные реакции, фармаконадзор, антибиотикорезистентность.

Safety Issues With the Use of Antimicrobials in Current Clinical Practice

A.V. Kuzmina¹, V.A. Polivanov¹, I.L. Asetskaia^{1, 2}, S.K. Zyryanov²

¹ Information and Methodological Center for Expertise, Registration and Analysis of Medicinal Products, Moscow, Russia

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Due to increased use of antibiotics in current clinical practice it is very important to evaluate all risks of antimicrobial therapy. Pharmacovigilance plays a vital role in ensuring that doctors, together with the patient, have enough information about safety profile of a drug for treatment. This paper presents some of the results from postmarketing studies of antimicrobial drugs. It shows Russian and international data of frequency and severity

of adverse drug reactions to antibiotics in different patient groups, including children and older persons. Practical recommendations for safer use of antimicrobial therapy are proposed in this paper. The authors also discuss topical problems of inappropriate use of antibiotics and antibiotic resistance.

Key words: antimicrobials, adverse drug reaction, pharmacovigilance, antibiotic resistance.

Контактный адрес:

Анна Вячеславовна Кузьмина

Эл. почта: alimova.an@yandex.ru

Объемы потребления антибактериальных препаратов

Антибактериальные препараты являются одной из наиболее часто используемых в практическом здравоохранении групп *лекарственных средств* (ЛС).

В США ежегодно антибиотики назначают 16% пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью [1]. Около половины всех больных в стационарах получают антибактериальную терапию. На закупку этой группы лекарств уходит порядка 20–50% денежных средств больниц [2].

В Украине за 2011 год было продано более 100 млн упаковок антибактериальных препаратов для системного применения. В среднем это получается больше, чем по 2 упаковки за год на каждого жителя страны [3].

По данным Центра маркетинговых исследований «Фармэксперт», согласно результатам мониторинга аптечных, больничных закупок и отпуска ЛС по дополнительному лекарственному обеспечению, в 2009 году группа J01 «Системные антибактериальные препараты» (по классификации АТ, разработанной Европейской ассоциацией исследований фармацевтического рынка — EPHMRA) являлась второй по объему продаж на фармрынке России после группы «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы». При этом было установлено, что наибольшая доля продаж приходится на коммерческий розничный сектор: 67,2% всего рынка антимикробных средств в стоимостном выражении. В тройку наиболее востребованных групп антибиотиков по валовым объемам продаж вошли цефалоспорины, макролиды и пенициллины, на которых приходится более половины рынка антибактериальных средств. Самым продаваемым антибиотиком в первом полугодии 2009 года оказался препарат группы макролидов с торговым наименованием Сумамед: его продажи составили 7,67% общего объема реализации системных антибиотиков в стоимостном выражении [4].

При мониторинге больничных закупок ЛС в России было выявлено, что первое место в рейтинге наиболее закупаемых стационарами препаратов уже в течение нескольких лет традиционно занимает натрия хлорид, относящийся к группе стандартных растворов. Однако пять позиций из десяти принадлежат антибактериальным средствам [4].

В 2013 году картина существенно не изменилась. Согласно информации, предоставленной DSM Group [5], в натуральном объеме самымикупаемыми больницами *лекарственными препаратами* (ЛП) остаются отечественные растворы

натрия хлорида и глюкозы, а также антибиотик цефазолин. На эти 3 брэнда в 2013 году приходилось порядка 31% всего объема закупок больниц в натуральном выражении. Однако в стоимостном объеме госпитальных закупок третий год подряд бесспорным лидером является группа J «Противомикробные препараты для системного использования»: на их долю приходится 33,7%. В натуральном объеме это составило 290,9 млн упаковок. Лидирующую позицию среди антибиотиков по стоимостному объему реализации в 2013 году занял цефтриаксон.

В структуре аптечных продаж России группа J «Противомикробные препараты для системного использования» в 2013 году также имела высокую позицию и занимала 5-е место. Наибольшая доля стоимостного объема продаж в группе J приходилась на подгруппу J01 «Системные антибактериальные средства» (56% от объема продаж по группе J). Явного лидера в подгруппе нет, но совокупно на три препарата — Сумамед, Амоксиклав и Флемоксин приходилось порядка четверти стоимостного объема продаж за 2013 год [5].

Исследование безопасности антибактериальных препаратов в пострегистрационном периоде

Широкое применение антибиотиков в практическом здравоохранении, особенно современных высокоэффективных их представителей, позволило спасти миллионы жизней. В то же время сегодня антибактериальные препараты рассматриваются как группа, являющаяся частой причиной развития *нежелательных реакций* (НР). Учитывая клиническую значимость антибиотиков, следует серьезно относиться к изучению рисков, связанных с антибактериальной терапией, что позволит разработать рекомендации по их безопасному и рациональному использованию.

Типичным заблуждением многих медицинских работников и населения является мнение, что если препарат разрешен для применения, то он всесторонне изучен и его безопасность полностью отражена в инструкции. В настоящее время установлено, что дорегистрационные доклинические и клинические исследования позволяют выявить и изучить только около 50% НР нового ЛП, поэтому для определения истинного профиля безопасности всех ЛС, в том числе и антибиотиков, необходим постоянный фармаконадзор за применением препарата в клинической практике.

По определению ВОЗ, «фармаконадзор (Pharmacovigilance, vigilance — бдительность, англ.) — это научные исследования и виды деятельности,

связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением НР или любых других проблем, связанных с лекарственным препаратом» [6]. Только многолетний опыт широкого клинического применения препарата, наряду с использованием всех методов фармаконадзора, включая метод *спонтанных сообщений* (СС), и адекватно организованных пострегистрационных и фармакоэпидемиологических исследований с анализом достаточного объема данных, могут служить гарантией хорошей изученности профиля безопасности антибактериальных препаратов [7].

В Болгарии при анализе базы данных нежелательных реакций ЛС было выявлено, что из 2409 сообщений, полученных за период с 1991 по 1996 г., 18% были связаны с применением антибактериальных препаратов [8]. Следует отметить, что метод СС не позволяет оценить истинную частоту развития НР при применении отдельного ЛП или группы ЛС. Высокий процент НР на антибиотики, который обычно устанавливают при анализе баз СС, может быть связан (в том числе) с их частым применением. Известно, что в большинстве случаев в до- и пострегистрационные *клинические исследования* (КИ) не включаются дети и пожилые, поэтому особый интерес представляют данные по изучению безопасности ЛС у этих категорий в условиях реальной практики.

Smyth и соавт. проанализировали обзор публикаций о НР у детей. В работу было включено 102 обсервационных исследования, проведенных более чем в 30 странах мира. Наибольшее число НР, потребовавших госпитализации ребенка, было обусловлено приемом антибактериальных и противосудорожных препаратов. С ЛП этих же групп было связано большинство НР, зарегистрированных во время нахождения ребенка в стационаре. При амбулаторном лечении самыми распространенными препаратами, вызывающими НР у детей, являлись нестероидные противовоспалительные средства и антибиотики [9].

У лиц старше 65 лет среди препаратов, приводящих к НР, антибиотики также занимают одно из лидирующих мест, уступая только сердечно-сосудистым средствам [10].

Анализ спонтанных сообщений, полученных из Крыма за 2011–2012 гг., показал, что антибактериальные препараты являются основной причиной всех НР на ЛП как у детей, так и у взрослых [11].

Ряд авторов отмечают, что побочным эффектам антибактериальной терапии зачастую уделяется мало внимания, так как считается, что профиль безопасности большинства антибиотиков хорошо изучен, а НР, возникающие при использовании этих

препаратов, редки и относятся обычно к несерьезным [1, 12]. Данные, полученные в пострегистрационный период, показывают, что антибиотики достаточно часто являются причиной развития серьезных НР, которые требуют госпитализации (см. выше) и даже могут привести к летальному исходу.

Lenore и соавт. проанализировали летальные случаи, зарегистрированные в итальянской базе данных спонтанных сообщений за период с января 2001 г. по декабрь 2006 г. Всего в работу было включено 450 сообщений о НР со смертельным исходом. Авторами было выявлено, что наибольшее число летальных случаев (21,9%) связано с использованием антибиотиков, чаще всего цефтриаксона [13].

При анализе 6614 случаев обращения граждан за неотложной помощью в связи с возникновением НР ЛП в США было выявлено, что 19,3% подобных обращений обусловлены применением антибактериальных средств. При этом в основном за медицинской помощью пациенты обращались из-за развития аллергических реакций (около 80% случаев). В половине случаев НР возникали при использовании антибиотиков из групп пенициллина (36,9%) и цефалоспоринов (12,2%). Среди наиболее часто используемых антибактериальных препаратов самая высокая частота НР, потребовавших медицинской помощи, наблюдалась при применении сульфаниламидов (18,9 обращений на 10 000 назначений) и клиндамицина (18,5 обращений на 10 000 назначений). Применение сульфаниламидов связано с гораздо более высоким риском развития тяжелых аллергических реакций: 4,3% для сульфаниламидов по сравнению с 1,9% (в среднем) для антибиотиков других групп. Аллергические реакции легкой степени тяжести более часто наблюдались при использовании препаратов пенициллинового ряда, сульфаниламидов и клиндамицина: 7,8% по сравнению с 2,8% для других групп.

Применение сульфаниламидов и фторхинолонов связано с повышенным риском развития неврологических и психических нарушений: у 1,4% по сравнению с 0,5% (в среднем) для антибиотиков других групп.

Частота побочных эффектов со стороны органов желудочно-кишечного тракта и число НР, потребовавших госпитализации, по группам препаратов статистически значимо не различались.

В среднем, частота обращений за медицинской помощью из-за развития НР антибиотиков составляет 10,5 случаев на 10 000 назначений [1]. Результаты данного исследования, проведенного в США, показывают, что основную часть побочных эффектов АБ составляют аллергические реакции (таблица). Это положение подтверждают и данные

изучения кожных аллергических реакций в других странах.

Проведенное во Франции полугодичное проспективное исследование выявило, что в стационарах частота кожных аллергических реакций на ЛС достигает 3,6 случаев на 1000 госпитализаций. При этом 55% всех этих реакций обусловлено применением противомикробных препаратов [14].

Недавно закончившееся в Индии исследование клинической значимости и тяжести кожных реакций, возникающих при использовании ЛС, показало похожие результаты. При анализе спонтанных сообщений за период с октября 2011 г. по сентябрь 2012 г. было выявлено, что кожные реакции в 48,9% случаев связаны с приемом антибиотиков [15].

Ретроспективное исследование, охватившее 8-месячный период, проведенное в Дании Центром аллергологии, показало, что кожные аллергические реакции связаны чаще всего с применением бета-лактамов антибиотиков: ими было обусловлено 22,8% всех зарегистрированных в данном исследовании случаев [16].

Аллергические реакции являются дозозависимыми (тип В по классификации ВОЗ), т. е. даже невысокие дозы могут вызвать тяжелые НР (анафилактический шок, синдромы Лайелла, Стивенса–Джонсона и др.) и, в отличие от НР, обусловленных фармакологическими эффектами ЛП (тип А, дозозависимые), их невозможно предвидеть при первоначальном назначении ЛП, а следовательно избежать (предотвратить) [17]. Чтобы снизить вероятность развития аллергической реакции необходимо, прежде всего, тщательно собирать лекарственный анамнез, обращая особое внимание на то, какие антибактериальные препараты пациент получал ранее, не наблюдалось ли во время терапии каких-либо НР. При назначении лечения больным с реакциями гиперчувствительности в анамнезе следует помнить о возможности возникновения перекрестной аллергии на антибиотики того же класса. Так как длительное применение антибиотиков в высоких дозах чаще вызывает сенсибилизацию организма, нежели короткий профилактический прием (например, в хирургии), следует избегать необоснованно длительных курсов лечения антибактериальными препаратами. Вероятность возникновения аллергии значительно возрастает при одновременном использовании нескольких высокоректогенных ЛП. Так, для разведения антибиотиков часто используется прокаин (новокаин), который сам может являться причиной развития аллергической реакции. Применение подобных сочетаний ЛС существенно увеличивает количество и тяжесть реакций гиперчувствительности у

пациента. Однако, как уже говорилось выше, с уверенностью предугадать появление аллергической реакции невозможно. В связи с этим важнейшим элементом профилактики подобных НР является дифференцированное и контролируемое назначение антибиотиков и, прежде всего, отказ от их необоснованно частого применения в отсутствие четких к тому показаний.

Однако НР антибиотиков не ограничиваются только аллергическими проявлениями. Остановимся на некоторых НР антибактериальных препаратов, о которых были получены новые сведения при их широком использовании в клинической практике в пострегистрационном периоде.

Приведем некоторые данные по изучению гепатотоксических эффектов антибактериальных средств. При детальном разборе случаев лекарственных поражений печени, зарегистрированных в Испании за 10 лет (всего 461 случай), было обнаружено, что наиболее часто возникновение лекарственного гепатита и печеночной недостаточности связано с приемом ЛП из группы системных антибиотиков (21% случаев). Следует отметить, что 59 случаев (13%) были обусловлены использованием амоксициллина/клавуланата [18].

Анализ спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях со всего мира в базе данных Фармаконадзора ВОЗ (VigiBase) показал, что эритромицин, цефтриаксон и миноциклин входят в число 15 препаратов, наиболее часто ассоциирующихся с гепатотоксическими реакциями у детей и подростков в возрасте до 18 лет [19].

Считается, что наиболее часто реакции гепатотоксичности возникают при назначении таких противомикробных препаратов как амоксициллин/клавуланат и ко-тримоксазол. Частота подобных побочных эффектов у антибиотиков из групп макролидов, фторхинолонов и тетрациклинов значительно ниже [20].

Традиционно макролиды относят к одной из самых безопасных групп антибактериальных препаратов [21]. Частота развития гепатотоксических эффектов (прежде всего холестатического гепатита) на фоне приема эритромицина не превышает 3,6 случая на 100 000 назначений [22]. Вероятность госпитализации, связанной с лекарственным поражением печени, составляет 2,28 на 1 млн пациентов, получавших десятидневный курс терапии. Однако в последнее время все больше авторов высказывают сомнения, что такие низкие цифры отражают реальное положение вещей [23, 24]. Низкая выявляемость реакций гепатотоксичности отчасти может быть обусловлена трудностями диагностики, так как действие некоторых антибиотиков, в том числе

эритромицина, может быть отсрочено, а латентный период составлять до 6 недель [25]. Вероятно, тщательное ведение пострегистрационных регистров может перевернуть существующие представления о безопасности ряда препаратов этой группы [23, 24].

Особо пристальное внимание уделяется мониторингу безопасности азитромицина как одного из наиболее широко применяемых в мире макролидов. В базе данных системы регистрации нежелательных явлений AERS FDA за период с 2008 по 2009 гг. зарегистрировано 526 НР на азитромицин, в том числе 464 серьезных и 43 случая летальных исходов, при которых прослеживается в той или иной степени связь с этим лекарственным препаратом. В течение 4 лет постмаркетингового наблюдения (с 2005 по 2009 гг.) на фоне применения азитромицина было выявлено 3 случая острой печеночной недостаточности, один из которых потребовал трансплантации печени, а один завершился летальным исходом [23].

Другая группа широко используемых антибактериальных препаратов — фторхинолоны. Учитывая большой объем потребления этих ЛП, считается, что частота обусловленных ими гепатотоксических реакций, особенно тяжелых, очень низкая. Умеренное повышение уровня АЛТ в сыворотке крови рассматривается как групповой эффект фторхинолонов. Данные клинических исследований и фармаконадзора позволяют предположить, что повышение уровня печеночных ферментов наблюдается примерно у 1–5% пациентов [26, 27].

Поражения печени, возникающие при использовании антибиотиков, обычно протекают в легкой форме, самостоятельно проходят после отмены ЛП и зачастую выявляются только лабораторными тестами, никак не проявляясь клинически [20]. Тем не менее, в редких случаях могут развиваться тяжелые гепатотоксические реакции вплоть до острой печеночной недостаточности, которая сопровождается высокой летальностью пациентов. Частота серьезных поражений печени при приеме антибактериальных препаратов составляет менее 5 случаев на 100 000 человек. Такие редкие явления, как уже обсуждалось выше, практически невозможно выявить на этапе дорегистрационных клинических исследований, и впервые они обнаруживаются у пациентов уже после регистрации препарата через несколько месяцев или даже лет его использования. В ряде случаев выявление таких редких жизнеугрожающих НР приводит к отзыву ЛП с рынка. Так, антибиотик из группы фторхинолонов trovafloxacin был отозван с европейского рынка через 1,5 года после его регистрации в связи с выявлением тяжелых реакций гепатотоксичности [7, 12].

Таким образом, несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости лекарственных поражений печени при использовании антибиотиков, в некоторых случаях подобные НР могут быть достаточно серьезными и врачам необходимо учитывать данные риски при подборе лечения. Особое внимание следует уделять пациентам с уже имеющимися отклонениями в работе печени, таким людям надо подбирать препараты с наименьшим гепатотоксическим потенциалом и обязательно проводить коррекцию дозы антибиотика с учетом имеющейся у больного тяжести нарушений печеночной функции. Также следует соблюдать повышенную осторожность при назначении препаратов с потенциальным гепатотоксическим действием пациентам с другими факторами риска (пожилой возраст, женский пол, общее тяжелое состояние больного). Перед началом приема ЛП, обладающих потенциальным токсическим действием на печень (согласно инструкции по медицинскому применению), а также в процессе лечения при появлении симптомов поражения печени у данных категорий больных рекомендуется проводить исследование функциональных печеночных тестов [28, 29]. В связи с тем, что в печени происходит метаболизм многих ЛС, с целью снижения риска развития гепатотоксических НР врачам следует избегать полипрагмазии, в том числе использования ЛП на основе трав, а также нужно учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Рекомендуется информировать пациента о наличии у назначаемого антибиотика потенциального гепатотоксического эффекта и предупредить больного о необходимости немедленно обратиться к врачу при появлении первых симптомов нарушения работы печени.

Приблизительно у 5% больных, получающих антибактериальные препараты, развивается антибиотик-ассоциированная диарея [30]. При пероральном и парентеральном путях введения антибиотиков частота этой НР приблизительно одинакова [31].

Диарея, которая возникает после применения антибиотиков, может иметь несколько механизмов развития. Один из них — это непосредственно фармакологические побочные эффекты антибактериальных ЛП. Так, например диспепсические расстройства при назначении макролидов, связаны со стимуляцией перистальтики кишечника из-за активации мотилиновых рецепторов, в связи с чем использование этих препаратов может вызвать учащение стула вплоть до развития гипермоторной диареи. Подобные НР возникают у значительно большего числа пациентов при применении эритромицина. «Новые» макролиды, такие как азитромицин

и кларитромицин, характеризуются существенно лучшей переносимостью, что связано с менее выраженным прокинети́ческим эффектом [24].

Также на фоне приема противомикробных препаратов возможно развитие диареи в результате нарушения обмена желчных кислот и углеводов. Подавление антибиотиками резидентных анаэробов приводит к неспецифическому изменению микрофлоры как толстого, так и тонкого кишечника. Это, в свою очередь, оказывает влияние на метаболизм и всасывание сложных сахаров, которые в норме должны расщепляться анаэробами. В результате в просвете кишечника накапливаются катионы, связанные с анионами органических кислот и углеводов, что приводит к осмотической диарее. Помимо этого, подавление анаэробной флоры толстой кишки вызывает нарушение дегидроксилирования желчных кислот (холевой и дезоксихолевой), что дополнительно усиливает диарейный синдром за счет развития секреторной диареи [32].

Третий механизм развития диареи — избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интестинальной микробиоты [33]. Без защитного барьера, который формируется нормальной микрофлорой кишечника, пациенты становятся восприимчивыми к оппортунистическим патогенным микроорганизмам [32]. В частности, хорошо известной и распространенной причиной антибиотик-ассоциированной диареи является инфекция, вызванная *Clostridium difficile*, которая обуславливает от 10 до 20% всех подобных случаев [32, 34]. Это — грамположительная анаэробная бактерия, которая в норме может обитать в кишечнике человека в виде условно-патогенной, но уровень ее носительства низкий и не превышает 2–3% [35, 36]. На сегодняшний день общепринятыми ведущими факторами риска развития *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи являются предшествующая антибактериальная терапия, госпитализация и пожилой возраст больного [36, 37]. Риск существенно возрастает, если пациент получает повторные, длительные и/или комбинированные курсы антибактериальных препаратов. Однако в литературе имеются описания случаев *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи даже после однократного введения противомикробного препарата или коротких профилактических курсов антибиотиков [31]. Считается, что *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея наиболее часто развивается при использовании антибиотиков пенициллинового ряда, цефалоспоринов и клиндамицина [34, 37]. Макролиды, тетрациклины, рифампицин, триметоприм/сульфаметоксазол, метронидазол и другие антибактериальные препараты гораздо реже

рассматриваются как факторы риска [36]. Данное осложнение лекарственной терапии опасно тем, что в 3–8% случаев *Clostridium difficile*-ассоциированная диарея протекает в фульминантной форме. Летальность при таких состояниях может достигать 90%. Кроме того, от 0,4 до 3,5% заболевших требуется хирургическое вмешательство. Основными показаниями к колэктомии служат перфорация толстой кишки, токсический мегаколон, а также резистентность бактерий к средствам консервативной терапии и развитие сепсиса [37].

На фоне применения антибиотиков, помимо *Clostridium difficile*, другими микроорганизмами, вызывающими диарею, могут быть *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella* spp., *Candida* spp. Как правило, обусловленная этими агентами диарея протекает относительно легко, без признаков системного воспаления [30, 31].

Таким образом, диарея, возникающая на фоне применения антибиотиков, может иметь различное происхождение, и для выбора оптимальной тактики ведения пациента необходимо, прежде всего, установить причину расстройств пищеварения. Для снижения вероятности развития осмотической диареи на период антимикробной терапии больным можно рекомендовать ограничить потребление продуктов, богатых углеводами, таких как кондитерские изделия, молоко, сладкие фрукты, овощи, бобовые. Согласно рекомендациям Всемирной организации гастроэнтерологов, с целью профилактики и лечения антибиотик-ассоциированной диареи пациентам показано назначение пробиотиков и пребиотиков (уровень доказательности А) [38]. Следует особо подчеркнуть, что в случае развития диареи на фоне применения антибиотиков противопоказано использование ЛС, угнетающих моторику кишечника, таких как лоперамид. Подобные препараты могут привести к кишечной непроходимости и развитию токсического мегаколона. При тяжелой непрекращающейся диарее, особенно в сочетании с лихорадкой и признаками обезвоживания, пациенту обязательно необходимо выполнить исследование кала на токсины А и В *C. difficile*.

В последние годы в медицинском сообществе широко обсуждается связанная с применением многих лекарственных препаратов проблема удлинения интервала QT на ЭКГ. Среди противомикробных средств данный побочный эффект был выявлен у двух групп антибиотиков — фторхинолонов и макролидов. О возможности нарушений электрической активности сердца при назначении препаратов фторхинолоновой группы известно

довольно давно, но интерес к этому вопросу не утихает до сих пор. В декабре 2010 года рабочая группа по фармаконадзору Европейского Медицинского Агентства (PhVWP ЕМА) пересмотрела рекомендации по использованию фторхинолонов 2003 года в отношении потенциального риска удлинения интервала QT , а также с целью гармонизации инструкций по медицинскому применению на территории Евросоюза. Этот пересмотр основан на данных доклинических, клинических, пострегистрационных исследований, а также спонтанных сообщений за период с 01 декабря 1999 г. по 31 декабря 2008 г. После тщательного анализа имеющейся информации все фторхинолоны были разделены специалистами ЕМА на три категории в зависимости от степени потенциального риска удлинения интервала QT : ЛП с потенциальным риском удлинения QT , ЛП с низким потенциальным риском и ЛП с очень низким потенциальным риском. К группе препаратов, обладающих потенциальным риском удлинения QT , были отнесены моксифлоксацин и гемифлоксацин. PhVWP отметила, что фторхинолоны этой группы могут способствовать развитию жизнеугрожающих состояний, таких как пируэтная желудочковая тахикардия (torsades de pointes). К группе препаратов с низким потенциальным риском нарушений электрической активности сердца были отнесены левофлоксацин, норфлоксацин и офлоксацин. PhVWP рекомендовала пересмотреть инструкции по медицинскому применению и листок-вкладыш для вышеперечисленных фторхинолонов и внести информацию о потенциальном риске неблагоприятного воздействия на сердце [39, 40].

В мае 2012 года в медицинском журнале New England Journal of Medicine были опубликованы результаты исследования, которое показало небольшое увеличение риска внезапной остановки сердца у пациентов, получавших в течение 5 дней лечение азитромицином, по сравнению с больными, принимавшими амоксициллин или вообще не получавшими лечение антибиотиками. Эта информация послужила поводом для более подробного рассмотрения данного вопроса специалистами Агентства по лекарственным средствам и пищевым продуктам США (FDA). В марте 2013 года FDA опубликовало предупреждение о связанном с применением азитромицина риске удлинения интервала QT . Особенно часто подобное осложнение развивается у пациентов с гипокалиемией и гипوماгнемией, с врожденным синдромом удлиненного QT , у людей со склонностью к брадикардии, а также больных, принимающих антиаритмические препараты Ia и III классов. По рекомендации FDA, во все инструк-

ции по медицинскому применению препаратов, содержащих в качестве действующего вещества азитромицин, была внесена информация о риске удлинения интервала QT и развития желудочковой тахикардии — torsades de pointes. Специалисты FDA подчеркнули, что подобные побочные эффекты характерны для всех антибиотиков класса макролидов и врачи обязательно должны учитывать потенциальную опасность удлинения QT при выборе лекарственного препарата, особенно в случае назначения антимикробной терапии пациентам из групп риска [41].

Следует также отметить, что наряду с наличием у макролидов собственной (внутренней) проаритмогенной активности, некоторые антибиотики данного класса являются мощными ингибиторами ферментов системы цитохрома P450, в связи с чем риск проявления их кардиотоксичности значительно повышается вследствие лекарственных взаимодействий. Так, совместное назначение эритромицина с диуретиками, истощающими запасы калия, может привести к гипокалиемии, которая, в свою очередь, является фактором, предрасполагающим к развитию аритмий [42].

Чтобы снизить вероятность возникновения НР со стороны сердца при применении фторхинолонов и макролидов, врачам следует: по возможности ограничивать назначение данных групп антибиотиков пациентам с заболеваниями сердца и другими факторами риска развития аритмий; избегать одновременного применения лекарственных средств, удлиняющих QT или вызывающих гипокалиемию; контролировать ЭКГ и уровень калия до начала и в процессе лечения.

Нерациональное использование антибактериальных препаратов и проблема антибиотикорезистентности

Антибактериальные средства, в том числе широкого спектра действия, часто назначаются для лечения заболеваний, при которых применение антибиотиков не показано, например при острых респираторных вирусных инфекциях [43–45].

Согласно данным А.Г. Погорелова, вице-президента Украинской ассоциации за рациональное использование антибиотиков, в Украине во врачебных назначениях антимикробных препаратов как у терапевтов, так и у педиатров амбулаторного звена вполне оправданно лидируют беталактамы — антибиотики, особенно амоксициллин/клавуланат и амоксициллин. Однако, если врачебные назначения антибактериальных средств соотносить с основными диагнозами, то обнаруживается некоторое несоответствие: около половины случаев,

Число обращений за экстренной медицинской помощью, обусловленных нежелательными лекарственными реакциями системных антибактериальных препаратов различных классов [1]

Класс антибактериальных препаратов	Количество обращений за медицинской помощью на 10 000 назначений ЛП (95% доверительный интервал)			
	серьезные аллергические реакции	НР со стороны нервной системы	НР со стороны органов желудочно-кишечного тракта	не относящиеся к серьезным аллергические реакции
Пенициллины	2,2 (1,7–2,7)	0,4 (0,3–0,6)	1,1 (0,6–1,6)	7,6 (6,0–9,1)
Цефалоспорины	1,3 (0,9–1,7)	0,3 (0,2–0,5)	0,7 (0,3–1,0)	2,8 (2,0–3,5)
Фторхинолоны	2,4 (1,8–3,1)	1,2 (0,9–1,6)	1,1 (0,6–1,5)	2,8 (1,9–3,7)
Сульфаниламиды	4,3 (2,9–5,8)	1,7 (0,9–2,4)	2,0 (0,8–3,1)	8,3 (5,8–10,7)
Макролиды	1,1 (0,7–1,4)	0,3 (0,2–0,4)	1,0 (0,6–1,4)	1,7 (1,2–2,2)
Линкозамиды	2,8 (1,3–4,2)	–	3,0 (1,5–4,6)	8,4 (5,1–11,7)
Тетрациклины	1,2 (0,6–1,8)	–	0,7 (0,4–1,0)	2,0 (1,3–2,6)
Антибиотики других групп	1,9 (1,2–2,7)	1,4 (0,8–1,9)	1,7 (0,9–2,4)	4,0 (2,9–5,1)

когда терапевты или педиатры выписывают антибиотики, составляют такие заболевания как острый бронхит или острая инфекция верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации. Наиболее частыми этиологическими факторами при указанных нозологиях являются вирусы, при этом антибактериальная терапия не показана. Из бактериальных патогенов преобладают внутриклеточные микроорганизмы (микоплазмы, хламидии), препаратами выбора в данном случае могут быть макролиды или фторхинолоны (у взрослых), но никак не бета-лактамы антибиотики. Учитывая такое несоответствие между антибиотиками – лидерами назначений и лидерами среди диагнозов, можно говорить о высокой частоте ошибок при использовании антибактериальных препаратов [3].

По мнению ряда авторов, большой проблемой российской педиатрии является агрессивная тактика антибиотикотерапии, т. е. необоснованное назначение антибактериальных препаратов с первых дней жизни ребенка [46, 47]. Наиболее распространенная ошибка в амбулаторной практике – это назначение антибактериальных препаратов при острых респираторных вирусных инфекциях. Теоретически большинство врачей знает и понимает нецелесообразность антибактериальной терапии при этой патологии, однако на практике под влиянием различных причин (профилактика осложнений, ранний возраст, административные установки и др.) антибактериальные препараты назначаются, причем нередко проводятся неадекватные курсы лечения или назначаются уменьшенные дозы [47].

Исследование Г. Н. Бондарь и В. Н. Лучаниновой продемонстрировало, что в России в амбулатор-

ной педиатрической практике частота назначений антибиотиков при неосложненных формах острых респираторных инфекций достигает 65–78% случаев [48].

Из-за такого широкого применения антибиотиков к важнейшим проблемам современной медицины относится предотвращение возникновения резистентности к антибактериальным препаратам. Использование уже известных антибиотиков становится все менее эффективным, тогда как поиск новых штаммов-продуцентов крайне сложен, а создание качественно новых антибактериальных средств предполагает солидные финансовые вложения. Ежегодно в США от инфекционных заболеваний, вызванных лекарственно-устойчивыми микроорганизмами, умирает, по меньшей мере, 23 000 человек, а общее число случаев заражения бактериями, нечувствительными к одному или нескольким видам антибиотиков, превышает 2 млн в год [49]. Осознание угрозы резистентности нашло отражение в принятом ВОЗ в 2001 году документе «Глобальная стратегия по сдерживанию резистентности». В документе были предложены конкретные меры по сдерживанию антибактериальной резистентности на государственном уровне, а реализацию этих мер было рекомендовано рассматривать как приоритет в деятельности национальных систем здравоохранения [50].

В Российской Федерации вопрос предупреждения развития устойчивости микроорганизмов к существующим ЛП стоит особенно остро в связи с безрецептурным отпуском антибиотиков и отсутствием достаточной информированности населения [51]. Если ранее антибиотикорезистентность традиционно считалась проблемой только для

внутрибольничных и осложненных инфекций, то сейчас она актуальна и при неосложненных амбулаторных бактериальных заболеваниях. В России еще в 2006 г. показатель устойчивости *Streptococcus pyogenes* к тетрациклину составлял 35–50%, что исключает возможность применения всей группы тетрациклинов для лечения стрептококковых инфекций [52]. Установлено, что в Москве, Санкт-Петербурге и Иркутске в период с 2004 по 2007 гг. частота встречаемости нечувствительных к эритромицину изолятов *Streptococcus pneumoniae* составляла 11,3–12,5%, а в Томске лишь 2,3%. Частота устойчивости к клиндамицину на тот период равнялась 5,2–8,9 и 1,2% соответственно. В последние годы (2011–2013 гг.) в Санкт-Петербурге среди пневмококков, циркулирующих у детей, резистентность к эритромицину наблюдают уже у 30,8% изолятов, а к клиндамицину — у 14,8% [52]. В Москве среди пневмококков, вызывающих острый отит у детей, устойчивость к эритромицину наблюдали в 26% случаев, а к клиндамицину — в 20% [53].

В контексте борьбы с формированием антибиотикорезистентности, особенно в педиатрической практике, нужно еще раз подчеркнуть важность назначения антибактериальной терапии только по четким показаниям, при этом обязательно проводить достаточные по длительности курсы лечения и использовать антибиотик в адекватной дозе.

Заключение

Антибиотики на протяжении уже долгого времени удерживают лидирующие позиции по объемам продаж среди всех лекарственных средств во многих странах мира, в том числе и в России.

Литература

1. Shehab N., Patel P.R., Srinivasan A., Budnitz D.S. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008; 47:735-43.
2. Shamma M., Dilip C., Ajmal M., et al. A prospective study on adverse drug reactions of antibiotics in a tertiary care hospital. *Saudi Pharm J* 2013;1-6.
3. Погорелов А.Г. Обзор рынка антибиотиков и предпочтения врачей. *Болезни и антибиотики* 2012; 2(7).
4. Центр маркетинговых исследований: ЦМИ «Фармаксперт» - Аналитический обзор фармацевтического рынка 2009; 10:9-31.
5. DSM GROUP. Фармацевтический рынок России. Аналитический отчет. *Итоги* 2013 г; 12-41.
6. WHO Policy Perspectives on Medicines – Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. Available from: URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf
7. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-Related Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006; 354:731-9.
8. Getov I., Dimitrova Z. Antibacterials: spontaneous report analysis for a six years period in Bulgaria. *Boll Chim Farm* 1999; 138(4):186-90.
9. Smyth R., Gargon E., Kirkham J., et al. Adverse Drug Reactions in Children – A Systematic Review. *PLoS ONE* 2012; 7(3): e24061.
10. Gurwitz J.H., Field T.S., Harrold L.R., et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289:1107-16.
11. Matvieieva O.V. Adverse reactions in children are not the same in adults: Analysis of spontaneous reports in 2011-2012 in Crimea, Ukraine. *Clinical Therapeutics* 2013; 35(8, Suppl): e 90-1.

12. Стецюк О.У., Андреева И.В., Колосов А.В., Козлов Р.С. Безопасность и переносимость антибиотиков в амбулаторной практике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13(1):67-84.
13. Leone R., Sottosanti L., Iorio L.M., et al. Drug-related deaths: an analysis of the Italian spontaneous reporting database. *Drug Saf* 2008; 31(8):703-13.
14. Fiszenson-Albala F., Auzerie V., Mahe E., et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003; 149:1018-22.
15. Raut A., Pawar A., Pankaj M., Srivastava P., Mishra A. Clinical pattern and severity of cutaneous adverse drug reactions. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013; 5(Suppl 2):612-6.
16. Borch J.E., Andersen K.E., Bindslev-Jensen C. Cutaneous Adverse Drug Reactions Seen at a University Hospital Department of Dermatology. *Acta Derm Venerol* 2006; 86:523-7.
17. Белоусов Ю.Б., Кукес В.Г., Лепяхин В.К., Петров В.И. Клиническая фармакология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: с. 125-7.
18. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez G., et al. Drug-Induced Liver Injury: An analysis of 461 incidences submitted to the spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129(2):512-21.
19. Ferrajolo C., Capuano A., Verhamme K.M., et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in VigiBase. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(5):721-8.
20. Andrade R., Tulkens P.M. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1431-46.
21. Грацианская А.Н. Антибиотики в педиатрической практике: азитромицин. *Трудный пациент* 2014; 12(1-2):25-8.
22. Leitner J.M., Graninger W., Thalhammer F. Hepatotoxicity of antibacterials: pathomechanisms and clinical. *Infection* 2010; 38:3-11.
23. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? *РМЖ* 2011; 18:1118-21.
24. Синопальников А.И., Андреева И.В., Стецюк О.У. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ. *Клиническая медицина* 2012; 3:23-30.
25. Полунина Т.Е. Диагностика и тактика ведения пациентов с лекарственными поражениями печени. *Трудный пациент* 2013; 11(4):15-21.
26. Ушкалова Е.А., Коровякова Э.А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств. *Лечащий врач* 2012; 2:84-8.
27. Jose J., Rao P.G.M., Jimmy B. Adverse drug reactions to fluoroquinolone antibiotics — analysis of reports received in a tertiary care hospital. *Int J Risk Saf Med* 2008; 20:169-80.
28. Kazuto T., Yukihiro S. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008; 14(44):6774-85.
29. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 1:21-8.
30. Wiström J., Norrby S.R., Myhre E.B., et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(1):43-50.
31. Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346(5):334-9.
32. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею. *Трудный пациент* 2012; 6:44-6.
33. Шевяков М.А. Антибиотик-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия* 2004; 49(10):26-9.
34. Apisarnthanarak A., Mundy L.M. Treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in the era of hypervirulence and antibiotic resistance. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2007; 24:151-62.
35. Simor A.E., Bradley S.F., Strausbaugh L.J., et al. *Clostridium difficile* in long-term-care facilities for the elderly. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:696-703.
36. Малов В.А. Инфекция *Clostridium difficile*: современное состояние проблемы. *Фарматека* 2010; 4:27-31.
37. Efron P.A., Mazuski J.E. *Clostridium difficile* colitis. *Surg Clin N Am* 2009; 89:483-500.
38. Всемирная Гастроэнтерологическая Организация. Практические рекомендации. Пробиотики и пребиотики. 2008
39. Monthly Report. Pharmacovigilance Working Party December 2010 Plenary Meeting 6 January 2011 EMA/CHMP/PhVWP 810358/2010 Patient Health Protection 2010 Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500100459.pdf
40. Summary Assessment Report of the PhVWP December 2010 Fluoroquinolones — Risk of QT interval prolongation Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) December 2010.
41. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. Available from: URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>
42. Ушклова Е.А. Лекарственные средства и интервал QT. *Фарматека* 2001; 7:45-53.
43. Meropol S.B. Evaluating risks from antibacterial medication therapy. Publicly accessible Penn Dissertations. 2010; Paper 424:2.
44. Linder J.A. Antibiotics for treatment of acute respiratory tract infections: decreasing benefit, increasing risk, and the irrelevance of antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis* 2008; 47:744-6.
45. Василевский И.В. Некоторые пути решения проблемы антибиотикорезистентности на современном этапе. *Медицина* 2008; 1:92-7.
46. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети: проблемы диагностики, патогенеза и терапии. *Лечащий врач* 2009; 1:10-15.
47. Пономарева Ю.В. Актуальные аспекты антибиотикотерапии в педиатрической практике. *Лекарственный вестник* 2011; 6(41):19-27.

48. Бондарь Г.Н., Лучанинова В.Н. Применение антибактериальных препаратов у детей при острых респираторных инфекциях в амбулаторной практике Владивостока. Педиатрическая фармакология 2007; 4(1):19-22.
49. U. S. Department of Health and Human Services. Centers for disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.
50. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам, 2001.
51. Козлов Р.С. Проблема антибиотикорезистентности в педиатрии. РМЖ 2014; 3:238.
52. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации. Изд Престо, 2014.
53. Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М. и соавт. Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae*. Вопросы диагностики в педиатрии 2013; 5:5-13.

WWW.M-VESTI.RU

Анализ генетических детерминант антибиотикоустойчивости кишечной микробиоты больных хронической обструктивной болезнью легких

С.В. Федосенко¹, Л.М. Огородова¹, И.А. Деев¹, А.В. Тяхт², А.С. Попенко², М.А. Карнаушкина³, Е.С. Кострюкова^{2,4}, Е.С. Куликов¹, Н.А. Кириллова¹, И.В. Салтыкова¹, В.М. Говорун^{2,4}, Д.Г. Алексеев²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

² Научно-исследовательский институт физико-химической медицины, Москва, Россия

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

⁴ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Проведено исследование уровня относительной представленности и состава генов лекарственной устойчивости кишечной микробиоты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с последующей оценкой влияния частоты курсов антибиотикотерапии на риск накопления детерминант резистентности к антибактериальным препаратам, применяемым в лечении респираторных инфекций. В ходе исследования секвенированы и проанализированы метагеномы кала 52 пациентов с ХОБЛ и 96 здоровых добровольцев. Все пациенты на момент включения в исследование характеризовались стабильным течением заболевания с анамнезом не менее 12 месяцев, отсутствием эпизодов обострений на протяжении предшествующих 4 недель, у которых антибиотикотерапия не проводилась в течение 12 недель

до момента включения в исследование. Для идентификации генов лекарственной устойчивости использованы аминокислотные последовательности генов антибиотикорезистентности из базы данных Antibiotic Resistance Database. Выявлено значительное разнообразие и преобладание набора генов антибиотикорезистентности в кишечной микробиоте больных ХОБЛ по сравнению с образцами группы сравнения. Наиболее высокий уровень представленности генов антибиотикорезистентности у кишечной микробиоты больных ХОБЛ выявлен для макролидов, бета-лактамов (включая цефалоспорины) и фторхинолонов, в меньшей степени — для гликопептидов, линкозамидов, аминогликозидов и тетрациклинов.

Ключевые слова: ХОБЛ, кишечная микробиота, гены антибиотикоустойчивости.

Analysis of Antibiotic Resistance Genes in Intestinal Microbiota in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

S.V. Fedosenko¹, L.M. Ogorodova¹, I.A. Deev¹, A.V. Tyakht², A.S. Popenko²,
M.A. Karnaukhina³, E.S. Kostryukova^{2,4}, E.S. Kulikov¹, N.A. Kirillova¹, I.V. Saltykova¹,
V.M. Govorun^{2,4}, D.G. Alekseev²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

² Scientific Research Institute of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

³ Moscow State Medical and Dentistry University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

⁴ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

This paper presents the study results of the representation relative level and drug resistance genes composition of intestinal microbiota in COPD patients with subsequent evaluation of the antibiotic therapy courses frequency effect on the risk of development of resistance to antibiotics used in the respiratory infections treatment. In the study 52 COPD patients and 96 healthy volunteers fecal metagenome were sequenced and analyzed. All of the patients at the time of inclusion in the study were characterized by a stable COPD with a diagnosis history for 12 months and more, the lack of exacerbation episodes during the previous 4 weeks, and antibiotic therapy was not carried out for 12 weeks prior to inclusion. For identification of drug resistance genes amino acid sequence of the antibiotic resistance gene database Antibiotic

Resistance Database were used. In result of metagenomic analysis of COPD patients and healthy volunteers stool samples with revealed considerable diversity set of genes resistant to antibiotics. Intestinal microbiota in patients with COPD is characterized by a high total relative representation of antibiotic resistance gene in comparison with samples of the comparison group. The highest level of representation of the antibiotic resistance genes in the intestinal microbiota in COPD patients was identified for families of macrolide, beta-lactam (including cephalosporins) and fluoroquinolone antibiotics, to a lesser extent for vancomycin, lincosamides, aminoglycosides and tetracycline.

Key words: COPD, intestinal microbiota, antibiotic resistance genes.

Синдром хронической бронхиальной обструкции с выраженными вентиляционными нарушениями создает благоприятные условия для поддержания бактериальной контаминации дыхательных путей у больных *хронической обструктивной болезнью легких* (ХОБЛ) [1]. Трансформация бактериальной контаминации в инфекционный процесс, а также появление новых штаммов микроорганизмов в бронхиальном дереве зачастую становятся пусковыми факторами развития так называемых инфекционно-зависимых обострений, частота которых имеет склонность к прогрессирующему увеличению по мере нарастания тяжести заболевания [2].

Обычно в течение года больной ХОБЛ переносит от одного до четырех обострений и более. Их частота значительно варьирует в зависимости от степени тяжести заболевания и адекватности выбранной схемы лечения [1]. В свою очередь, каждый эпизод обострения ХОБЛ сопряжен с высокой вероятностью рационального или нерационального назначения системных антибактериальных препаратов и потенциальным риском развития молекулярно-генетических механизмов лекарственной устойчивости у бактерий, колонизирующих различные локусы организма человека, включая микробные популяции желудочно-кишечного тракта.

Обоснованное, но частое применение антибиотиков широкого спектра действия на фоне инфекционных обострений у больных ХОБЛ, а также их нерациональное использование может не только нарушать рост нормальной кишечной микробиоты, но и способствовать приобретению ее представителями генетических детерминант лекарственной устойчивости с последующим обменом генами, кодирующими антибиотикорезистентность [3].

В связи с этим представляет интерес молекулярно-генетическое исследование микробных сообществ кишечника больных ХОБЛ как потенциальной модели накопления генов антибиотикоустойчивости микроорганизмами, населяющими тело человека, в условиях повышенной частоты применения антибактериальных препаратов.

Цель исследования — изучить уровень относительной представленности и состав генов лекарственной устойчивости кишечной микробиоты у пациентов с ХОБЛ и в последующем оценить влияние частоты курсов антибиотикотерапии на риск формирования резистентности к антибактериальным препаратам, применяемым в лечении респираторных инфекций.

Материал и методы

В ходе исследования секвенированы и проанализированы метагеномы кала 52 пациентов с ХОБЛ (25 больных ХОБЛ средней степени тяжести и 27 больных ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения). В качестве группы сравнения (контроля) использованы результаты исследованных по аналогичной методике образцов кала 96 здоровых добровольцев [4].

Все пациенты на момент включения в исследование характеризовались стабильным течением с анамнезом заболевания не менее 12 месяцев. При этом критерием включения для пациентов с ХОБЛ был индекс курения 10 и более пачка/лет. У всех пациентов отсутствовали эпизоды обострений на протяжении предшествующих 4 недель, а антибиотикотерапия не проводилась в течение 12 недель до момента включения. Сбор кала осуществляли в индивидуальный стерильный пластиковый контейнер, избегая попадания в образцы мочи и туалетной бумаги. Образец весом 10–20 г подвергали немедленной заморозке и хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Для выделения ДНК и пробоподготовки всех образцов кала использовался одинаковый метод. К замороженной навеске образца кала (150 мг) добавляли кремниево-циркониевые бусины (BioSpec Products, США) диаметром 0,1 мм (300 мг) и 0,5 мм (100 мг), а затем 1200 мкл теплого лизирующего буфера (500 мМ NaCl, 50 мМ Tris-HCl, pH 8,0, 50 мМ EDTA, 4% SDS) перемешивали на вортексе до однородного состояния и гомогенизировали с помощью MiniBeadBeater (BioSpec Products, США) в течение 3 мин. Полученный лизат инкубировали при $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 15 мин, после чего образцы центрифугировали 20 мин при 14000 об/мин. Надосадочную жидкость отбирали в новые пробирки и ставили на лёд. К осадку повторно добавляли лизирующий буфер и повторяли процесс гомогенизации. Надосадочные жидкости объединяли, добавляли 2 объема 96% этанола и $\frac{1}{10}$ объема 3М ацетата натрия. Инкубировали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ не менее часа. После этого образцы центрифугировали при 14000 об/мин в течение 20 мин. Сформировавшийся осадок дважды промывали 80% этанолом, сушили на воздухе и растворяли в деионизованной воде.

Подготовка фрагментной библиотеки ДНК и полногеномное секвенирование на платформе SOLiD 4 (Life Technologies, США) были проведены в соответствии с инструкциями от производителя с применением следующих наборов: SOLiD Fragment Library Construction Kit, SOLiD Fragment Library Barcoding Module 1–16, SOLiD

EZ Bead TM E80 System Consumables и SOLiD ToP Sequencing Kit, MM50/5. Выходная длина ридов составила 50 п. н. Была проведена предобработка ридов с целью отбрасывания низкодостоверных данных.

Для идентификации генов лекарственной устойчивости использованы аминокислотные последовательности генов антибиотикорезистентности из базы данных Antibiotic Resistance Database – (ARDB) [5]. Выбрана 7461 последовательность генов, определяющих устойчивость к 83 представителям различных групп антибиотиков. Классификация исследованных генов включала в себя 378 классов, объединенных в 86 надклассов. Цветовые риды SOLiD переводились в нуклеотидный формат и выравнивались на референсную базу с помощью быстрого параллельного алгоритма RAPSearch [6]. Для дальнейшего анализа сохранялись как абсолютные числа ридов, отобразившихся на ген, так и нормализованная величина – относительная представленность гена, равная отношению числа ридов, отобразившихся на ген, к общему числу ридов в метагеноме. При сравнении относительных значений для каждого метагенома производилась нормировка данных путем деления на общее число его ридов, картировавшихся на каталог генов.

Дополнительно качественная детекция присутствия генов антибиотикорезистентности в образцах была произведена для выборочных генов с помощью ПЦР реального времени по специфичным праймерам в НПФ «Литех» (табл. 1).

С целью сравнения результатов профилирования резистома между метагеномным и ПЦР подходами, с помощью алгоритма BLASTX был произведен поиск последовательностей генов, использованных для подбора ПЦР праймеров в базе ARDB (критерий совпадения – более 80% сходства и $e\text{-value} < 0,001$). Для каждого метагенома число отобразившихся ридов суммировалось по всем последовательностям каждого гена, приводилось к бинарному виду (ненулевое число ридов – ген присутствует, нулевое – отсутствует) и сравнивалось с результатами детекции по ПЦР.

Статистический анализ выполнен с использованием среды R 3.1.1. Для выявления достоверного различия относительной представленности гена между двумя группами индивидуумов использовался ранговый тест Манна–Уитни. Различие считалось статистически значимым, если скорректированное значение p составляло $< 0,05$. Анализ корреляционных связей проводился по методу Спирмена.

Таблица 1. Подбор праймеров для качественной детекции присутствия генов антибиотикорезистентности в образцах

Микроорганизмы	Антибактериальные препараты	Выявляемые гены	Количество бактериальных нуклеотидов, использованных для подбора праймеров
<i>Enterobacteriaceae</i>	Пенициллины и ранние цефалоспорины	<i>TEM</i>	6
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp.	Цефалоспорины	<i>CTX-M</i>	7
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp.	Бета-лактамы антибиотики	<i>VIM</i>	6
		<i>NDM</i>	7
		<i>OXA-48</i>	3
		<i>KPC</i>	7
<i>Staphylococcus</i> spp.	Бета-лактамы антибиотики	<i>mecA</i>	3
<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	Ванкомицин и тейкопланин	<i>vanA</i>	4
		<i>vanB</i>	4
<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp.	Макролиды, линкозамиды, стрептограммины	<i>ermB</i>	6
<i>Streptococcus</i> spp.	Макролиды	<i>mef</i>	4

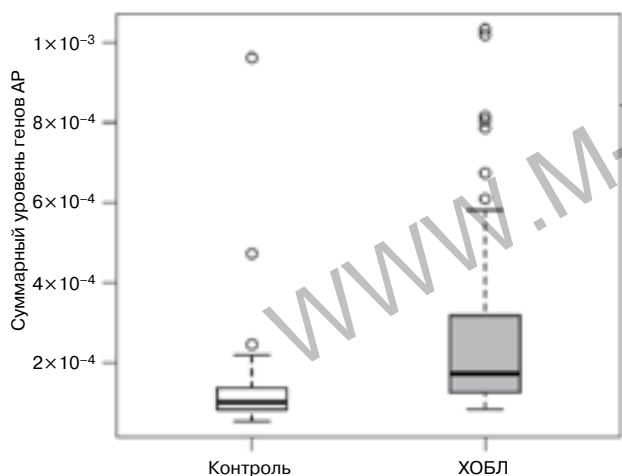


Рис. 1. Суммарная относительная представленность генов антибиотикорезистентности для образцов кала здоровых добровольцев и больных ХОБЛ.

Результаты исследования

В результате анализа в метагеномах как здоровых людей, так и пациентов с ХОБЛ было обнаружено значительное присутствие генов устойчивости к антимикробным препаратам. В суммарной выборке ненулевое покрытие получили 2074 нуклеотидных последовательности генов АР.

Суммарная относительная представленность генов антибиотикорезистентности (АР) оказалась достоверно выше в группе пациентов по сравнению с группой контроля (односторонний тест Манна–Уитни, $p = 8,329 \times 10^{-12}$, отношение медиан двух

групп 1,7) (рис. 1). Отличия сохранялись и при альтернативном способе нормировки данных – не на число ридов, картировавшихся на каталог генов, а на общее число ридов, прошедших фильтрацию по качеству ($p = 1,391 \times 10^{-9}$).

В среднем, наиболее представленными по содержанию генов резистентности оказались группы тетрациклина, макролидов, цефалоспоринов, ванкомицина, линкозамидов и др. (рис. 2).

Для 26 антибактериальных препаратов относительный уровень соответствующих им генов антибиотикорезистентности достоверно выше в группе пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой контроля (односторонний тест Манна–Уитни, скорректированное $p < 0,05$). Помимо отдельных АБП идентифицированы 7 групп антибиотиков (бета-лактамы антибиотики, аминогликозиды, макролиды, сульфаниламиды, фторхинолоны, глицилциклины, линкозамиды), гены резистентности к которым в большей степени представлены у больных ХОБЛ, чем у здоровых лиц (данные приведены в табл. 2 в порядке уменьшения статистической значимости). Важно, что по результатам всех выполненных методов нормировки для каждой группы антибиотиков уровень генов в образцах больных ХОБЛ выше по сравнению с образцами здоровых добровольцев.

Различия в представленности генов антибиотикорезистентности между группами сравнения наблюдаются и в уровнях представленности классов генов, кодирующих тот или иной механизм устойчивости. Из 78 классов, представленных во всех метагеномах, содержание генов 29 классов зна-

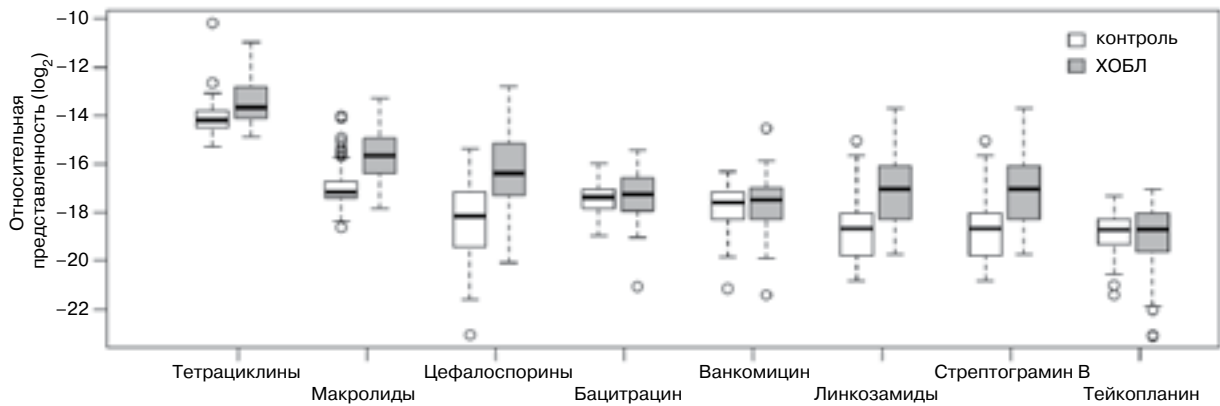


Рис. 2. Группы антибиотиков с наиболее высокой средней представленностью относящихся к ним генов антибиотикорезистентности (в двоичном логарифмическом масштабе).

чимо выше в метагеномах кала пациентов с ХОБЛ (табл. 3). При этом не выявлены классы генов антибиотикорезистентности, представленность которых была бы более высокой в группе контроля.

Отметим, что из различающихся классов наиболее представленная группа — RND транспортеры (Resistance-nodulation-division), являющиеся эффлюксными насосами, обеспечивающими множественную лекарственную устойчивость ($n=15$).

Также для 47 образцов ДНК, выделенных из кала группы пациентов с ХОБЛ, выполнен поиск маркеров устойчивости к антибиотикам в формате ПЦР реального времени. Результатом стала положительная детекция во всех образцах генов *ermB* и *mef*, ответственных за реализацию механизмов устойчивости стрептококков к воздействию макролидных антибиотиков. Гены *ermB* также отвечают за реализацию механизмов устойчивости стрептококков к линкозамидам и стрептограмину В.

Соотнесение последовательностей генов, по которым подбирались ПЦР праймеры, с базой ARDB показало, что в данной базе представлены все гены, кроме *OXA-48* и *NDM*. По остальным генам (за исключением *OXA-48* и *NDM*) проведено сравнение результатов детекции, полученных метагеномным и ПЦР методами. Для некоторых генов выявлена особая согласованность результатов двух методов. Так, из 47 образцов для гена *ermB* совпали положительные результаты идентификации по 44 образцам, а для гена *mecA* — по 46 образцам. Гены *KPC*, *VIM* и *CTX-M* не были детектированы ни в одном образце ни одним из двух методов (за исключением положительной метагеномной детекции гена *CTX-M* в 1 образце).

Для гена *mecA* метагеномный подход оказался более чувствительным и обнаружил его присут-

ствие в 8 образцах. В то же время результаты ПЦР по данному гену были отрицательными во всей группе.

Различия между методами обнаружены для генов *vanA* и *vanB*. Так, по гену *vanA* положительный результат согласно метагеномному подходу зарегистрирован в 6 образцах и отрицательный результат согласно ПЦР во всей группе. Для гена *vanB* несоответствие результатов, полученных двумя способами, зарегистрировано в 10 случаях. При этом ген *vanB* согласно ПЦР зарегистрирован в 1 образце (по результатам метагеномного метода в данном образце ген *vanB* не определялся), в то время как согласно метагеномному методу — в 9 других образцах (где метод ПЦР его не идентифицировал).

Относительная представленность резистома по образцам кала больных ХОБЛ сопоставлена с клинико-anamnestическими характеристиками пациентов. В частности, не выявлена корреляционная связь между типом ХОБЛ (классификация GOLD 2011 по степени риска обострений), степенью тяжести заболевания (спирометрическая классификация GOLD 2010) и уровнем представленности генов резистентности к антибактериальным препаратам ($p>0,05$).

При оценке корреляционных связей между общим уровнем антибиотикорезистентности и частотой курсов антибиотикотерапии за предшествующие 12 месяцев статистически значимые результаты также не получены. Однако выявлена положительная корреляция между уровнем резистома по отдельным классам антибактериальных препаратов и частотой антибиотикотерапии (табл. 4).

Также обнаружена положительная корреляция между уровнем резистома по отдельным надклас-

Таблица 2. Антибиотики, гены резистентности к которым избыточно представлены в группе пациентов с ХОБЛ по сравнению с контролем (классифицированы в соответствии с [7])

Антибактериальные препараты	<i>p</i>	Отношение медиан двух групп*
I. Бета-лактамы антибиотики	0	0,3103
Пенициллины		
Пенициллин	0,0344	0,438
Цефалоспорины	0	0,2373
Первого поколения	0,0281	1,0
Второго поколения	0,0281	1,0
II. Аминогликозиды	0	0,3155
Канамицин	0	0,2088
Неомицин	0,00001	0,2126
Паромомицин (мономицин)	0,00001	0,2126
Рибостамицин	0,00001	0,2126
Ливидомицин	0,00002	0,2126
Бутирозин	0,00002	0,2425
Стрептомицин	0,0016	0,5182
Сизомицин	0,0028	0,0212
Дибекацин	0,0028	0,0212
Гентамицин В	0,00002	0,2126
Нетилмицин	0,0054	0,0222
Тобрамицин	0,0036	0,0212
Амикацин	0	0,1842
Изепамицин	0	0,1842
III. Макролиды	0	0,3474
Эритромицин	0	0,3059
Рокситромицин	0,0054	0,4046
IV. Сульфаниламиды и ко-тримоксазол		
Сульфаниламиды	0	1,0
V. Хинолоны		
Фторхинолоны	0	0,3399
VI. Препараты других классов		
Тетрациклины		
Доксициклин	0	0,2479
Тетрациклин	0	0,7069
Глицилциклины	0	0,3366
Тигециклин	0,0015	0,4443
Линкозамиды	0	0,3194
Линкомицин	0	0,0176
Прочие		
Хлорамфеникол	0	0,4116
Фосмидомицин	0	0,3882
Стрептограмин А	0,0102	0,6439
Стрептограмин В	0	0,3194
Спектиномицин	0,04	1,0

Примечание. * Элементы с обеими нулевыми медианами не учитывались.

Таблица 3. 29 классов генов AP, относительная представленность которых достоверно выше в группе пациентов с ХОБЛ по сравнению с контролем (перечислены в порядке уменьшения статистической значимости)

Класс генов AP	Описание из базы ARDB	<i>p</i>	Отношение медиан двух групп
<i>acr</i>	RND транспортер. Транспортные белки множественной лекарственной устойчивости	0	0,29
<i>amr</i>	RND транспортер. Транспортные белки множественной лекарственной устойчивости	0	0
<i>bla a</i>	Бета-лактамаза класса А. Этот фермент разрывает бета-лактамное кольцо антибиотика и инактивирует антибактериальное действие молекулы	0	0,22
<i>erm</i>	N-6-метилтрансфераза аденина рРНК, которая метилирует аденин 23S рРНК в положении 2058, обеспечивая резистентность к эритромицину	0	0,28
<i>lnu</i>	Линкозамид-нуклеотидилтрансфераза	0	0
<i>mdtef</i>	RND транспортер. Транспортные белки множественной лекарственной устойчивости	0	0,25
<i>mexef</i>	RND транспортер. Транспортные белки множественной лекарственной устойчивости	0	0,28
<i>mexvw</i>	RND транспортер. Транспортные белки множественной лекарственной устойчивости	0	0,26
<i>mls mfs</i>	Транспортер макролидов, линкозамидов и стрептограмина В	0	0,11
<i>rosab</i>	Калиевый антипортер, RosA, RosB	0	0,39
<i>tet mod</i>	НАДФ-зависимая оксидоредуктаза, модифицирующая тетрациклин	0	0
<i>aph</i>	Аминогликозид-О-фосфотрансфераза	0,00001	0,26
<i>catb</i>	Ацетилтрансфераза хлорамфеникола	0,00001	0
<i>macab</i>	RND транспортер. Транспортные белки множественной лекарственной устойчивости	0,00001	0,71
<i>tet rpp</i>	Рибосомальный защитный белок, защищающий рибосомы от подавления трансляции тетрациклином	0,00001	0,76
<i>smeabc</i>	RND транспортер. Транспортные белки множественной лекарственной устойчивости	0,00001	0,44
<i>adeabc</i>	RND транспортер. Транспортные белки множественной лекарственной устойчивости	0,00001	0
<i>mls abc</i>	ABC транспортер. Транспортные белки макролидов, линкозамидов и стрептограмина В	0,00003	0,76
<i>mexab</i>	RND транспортер. Транспортные белки множественной лекарственной устойчивости	0,0032	0,37
<i>ant</i>	Аминогликозид-О-нуклеотидилтрансфераза	0,0043	0,54
<i>aac</i>	Аминогликозид-N-ацетилтрансфераза	0,0056	0
<i>ceo</i>	RND транспортер. Транспортные белки множественной лекарственной устойчивости	0,0073	0,52
<i>mexcd</i>	RND транспортер. Транспортные белки множественной лекарственной устойчивости	0,0083	0,4
<i>mexhi</i>	RND транспортер. Транспортные белки множественной лекарственной устойчивости	0,0104	0,34
<i>tet flavo</i>	Флавобелок	0,0109	0,47
<i>tet efflux</i>	Транспорт тетрациклина	0,0173	0,64
<i>vanb</i>	Ванкомицин VanB	0,0189	0,73
<i>vat</i>	Ацетилтрансфераза виргиниамицина А	0,0242	0,57
<i>cata</i>	Ацетилтрансфераза хлорамфеникола А	0,0298	0,79

Таблица 4. Корреляции уровня антибиотикорезистентности по отдельным группам препаратов и частоты применения антибактериальных препаратов за предшествующие 12 месяцев (по Спирмену)

Антибиотики	<i>r</i>	<i>p</i>
Линкозамиды	0,40368	0,004
Цефалоспорины	0,3731	0,0083
Макролиды	0,3422	0,0161
Сульфаниламиды	0,33837	0,0174

Таблица 5. Корреляции уровня антибиотикорезистентности по отдельным классам генов и частоты применения антибактериальных препаратов за предшествующие 12 месяцев (по Спирмену)

Надклассы генов антибиотикорезистентности	<i>r</i>	<i>p</i>
<i>tet_mod</i>	0,38264	0,0067
<i>mdtl</i>	0,34556	0,015
<i>erm</i>	0,33054	0,0204
<i>sul</i>	0,33018	0,0205
<i>mls_mfs</i>	0,31166	0,0293
<i>emrd</i>	0,2934	0,0408
<i>bla_a</i>	0,2919	0,0418

сам генов антибактериальных препаратов (по классификации ARDB) и частотой курсов антибиотикотерапии (табл. 5).

Обсуждение результатов

В результате выполненного метагеномного анализа относительной представленности генов антибактериальной резистентности кишечной микробиоты пациентов с ХОБЛ в сравнении с образцами здоровых добровольцев выявлено значительное разнообразие набора генов резистентности к антибактериальным препаратам. Всего для сопоставленных групп были идентифицированы более 2000 нуклеотидных последовательностей генов устойчивости к различным антибиотикам и их семействам.

Кишечная микробиота больных ХОБЛ характеризуется более высокой суммарной относительной представленностью генов AP по сравнению с образцами в контрольной группе. При этом для 7 групп антибиотиков (включая бета-лактамы, аминогликозиды, макролиды, сульфаниламиды, фторхинолоны, глицилциклины, линкозамиды) и 26 других антибактериальных препаратов относительный уровень соответствующих им генов устойчивости был повышен в группе пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольными образцами

здоровых добровольцев. Полученные результаты могут быть обусловлены более высокой частотой эпизодов антибиотикотерапии в анамнезе у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми добровольцами.

Наиболее высокий уровень представленности генов устойчивости у кишечной микробиоты больных ХОБЛ выявлен для макролидов, бета-лактамов (включая цефалоспорины) и фторхинолонов, а также ванкомицина, линкозамидов, аминогликозидов и тетрациклина, т. е. фактически для всех групп препаратов, наиболее широко применяемых в различных областях клинической практики (в том числе и в пульмонологии).

В то же время многие гены антибиотикорезистентности наиболее представленных групп являются видоспецифическими (в норме присутствуют в геномах различных непатогенных видов, входящих в состав нормофлоры кишечника). При этом соответствующие гены могут экспрессироваться или же являются молчащими. Поэтому относительная представленность групп не означает большую или меньшую представленность резистентных микроорганизмов, а скорее отражает естественное разнообразие и представленность генов резистентности к антибиотикам разных групп в природных популяциях бактерий.

Примечательно, что во всех образцах кишечной микробиоты больных ХОБЛ как метагеномным методом, так и методом ПЦР реального времени идентифицированы гены *ermB* и *mef*. Данные гены детерминируют устойчивость микроорганизмов к макролидам, среди которых азитромицин и кларитромицин — наиболее востребованные в пульмонологической практике противомикробные препараты, назначаемые, в том числе, и при обострениях ХОБЛ.

Различия в уровне резистама между группами, наблюдаемые при суммировании данных по антибиотикам, отражаются и в представленности надклассов генов, определяющих конкретный механизм устойчивости. Так, выявлены 29 классов генов устойчивости, представленность которых значимо повышена в группе пациентов с ХОБЛ, в то время как в группе контроля — ни одного. При этом наиболее широко в образцах метагеномов кала больных ХОБЛ представлены гены, кодирующие RND транспортеры (Resistance-nodulation-division), являющиеся эффлюксными насосами, обеспечивающими множественную лекарственную устойчивость.

Для макролидов и цефалоспоринов, а также линкозамидов и сульфаниламидов выявлена положительная корреляция между относительной представленностью резистама и количеством курсов антибиотикотерапии за предшествующий год. Также более частому применению антибактериальных препаратов соответствовал более высокий уровень резистама по некоторым надклассам генов устойчивости (*tet mod*, *medtl*, *erm*, *sul*, *mls mfs*, *emrd*, *bla a*).

Заключение

Таким образом, частота и качество антибактериальной терапии непосредственно влияют на уровень представленности и состав генетических детерминант антибиотикоустойчивости кишечной микробиоты больных ХОБЛ.

Рассматривая относительно стабильные микробные сообщества кишечника как потенциальную модель накопления (резервуар) генов лекарственной устойчивости микроорганизмами, населяющими тело человека, в целом, следует отметить тот факт, что, в отличие от здоровых лиц, у пациентов с ХОБЛ гены антибиотикорезистентности в различных вариациях представлены в подавляющем большинстве образцов.

Обнаруженные в кишечной микробиоте больных ХОБЛ генетические детерминанты лекарственной устойчивости ответственны за реализацию механизмов резистентности к наиболее значимым группам антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны и др.). Данный факт, вероятно, является следствием наиболее частого применения указанных групп препаратов в лечении эпизодов обострений ХОБЛ, ассоциированных с респираторной инфекцией.

Следует отметить, что наличие тех или иных генов антибиотикорезистентности у конкретного микроорганизма может напрямую не соотноситься с результатами определения чувствительности к антибиотикам *in vitro* культуральными методами, и терапевтической эффективностью соответствующих противомикробных препаратов в условиях реальной клинической практики, однако отражает процесс приобретения новых детерминант устойчивости или замещения чувствительной микрофлоры на резистентную в попытке приспособления и выживания в условиях агрессивного лекарственного воздействия.

В связи с этим проведение антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ должно быть обоснованным с позиции наличия у пациента критериев (маркеров) бактериальной инфекции, а выбор препарата следует осуществлять в соответствии с национальными рекомендациями, учитывающими ключевых возбудителей, особенности распространенности устойчивых к тем или иным антибиотикам микроорганизмов, а также наличие факторов риска антибиотикорезистентности у конкретного пациента.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № НК 13–04–01854 и федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (ГК № 14.604.21.0075, уникальный идентификатор RFMEFI60414X0075), с использованием оборудования Междисциплинарного центра коллективного пользования Казанского (Приволжского) федерального университета (ГК № 14.594.21.0003, уникальный идентификатор RFMEFI59414X0003).

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Electronic resource]. - Update 2011. - Mode of access: <http://www.goldcopd.com/GuidelineItem.asp?intId=989>.
2. Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A., et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 151:1418-22.
3. Bennett P.M. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol* 2008; 153:347-57.
4. Tyakht A.V., Kostyukova E.S., Popenko A.S., et al. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia. *Nat. Commun* 2013; 4:eP. 2469.
5. Liu B., Pop M. ARDB - Antibiotic Resistance Genes Database. *Nucleic Acids Res* 2009; 37(Database issue): D443-7.
6. Zhao Y., Tang H., Ye Y. RAPSearch2: a fast and memory-efficient protein similarity search tool for next-generation sequencing data. *Bioinformatics* 2012; 28(1):125-6.
7. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 3. Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. - Смоленск: МАКМАХ, 2013. - 480 с.

WWW.M-VESTI.RU