

# Негоспитальная пневмония, вызванная карбапенемрезистентным *Streptococcus pneumoniae*: проблемы профилактики и лечения

**Карбапенемы часто используют при тяжелых инфекциях, но такой выбор не всегда оправдан. Необдуманное назначение карбапенемов может привести к терапевтической неудаче. Ученые медицинского центра г. Кобе (Япония, о. Хонсю) описали случай негоспитальной пневмонии, вызванной карбапенемрезистентным *Streptococcus pneumoniae*. Источником инфекции, вероятнее всего, был один из внуков больного. Ни пациент, ни его внуки не были привиты пневмококковой вакциной. На примере этого случая демонстрируются необходимость рационального использования карбапенемов при негоспитальной пневмонии и важность пневмококковой вакцинации.**

В клинику обратился мужчина в возрасте 73 лет, без каких-либо серьезных заболеваний в анамнезе, с жалобами на кашель и одышку в течение последних 10 дней. Также пациент отмечал снижение аппетита. Одышка постепенно усиливалась, и больной уже не мог дойти до ванной комнаты. Пациент отрицал наличие каких-либо заболеваний, прием лекарств и ранее не обращался за медицинской помощью. В течение последних 53 лет он ежедневно выкуривал пачку сигарет, выпивал 0,5 л пива и две бутылки по 180 мл японского саке.

На момент госпитализации пациент выглядел болезненно, артериальное давление (АД) составляло 113/50 мм рт. ст., пульс — 135 уд/мин, частота дыхания — 27/мин, температура тела — 37,8°C. Осмотр головы, глаз, ушей, носа и горла не выявил каких-либо особенностей. При аускультации сердца обнаруживалась тахикардия без патологических шумов. Над нижней долей правого легкого выслушивались влажные крупнопузырчатые хрипы. Никаких других нарушений при физикальном обследовании не выявлено.

На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены признаки инфильтрации нижней доли обоих легких, более выражены справа.

На основании анамнеза заболевания, данных физикального и лабораторного обследований был установлен диагноз: пневмония, тяжелое течение с оценкой по шкале CURB-65 3 балла (табл.). Пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии, но не требовал проведения искусственной вентиляции легких.

Confusion	Нарушение сознания	1
Urea	Уровень азота мочевины >7 ммоль/л	1
Respiratory rate	Частота дыхания ≥30/мин	1
Blood pressure	Систолическое АД <90 мм рт. ст. Диастолическое АД <60 мм рт. ст.	1
65	Возраст ≥65 лет	1

Поскольку при микроскопическом исследовании мокроты было выявлено большое количество грамположительных диплококков, предположили, что возбудителем инфекции является *S. pneumoniae*. Больному назначили цефтриаксон 2 г 1 раз в сутки и азитромицин 500 мг. Оба препарата вводили внутривенно.

На следующий день функция внешнего дыхания ухудшилась. После обеда больной был интубирован и подключен к аппарату искусственного дыхания. Антибиотики сменили на меропенем 1 г 2 раза в сутки и левофлоксацин 750 мг 1 раз в сутки. Оба препарата вводили внутривенно.

На третий день после госпитализации функция внешнего дыхания оставалась без изменений, появилась фибрилляция предсердий, снизилось АД. Были назначены дилтиазем и норадреналин. Вдыхаемая фракция кислорода была установлена на уровне 1,0. Также больному внутривенно вводили 80 мг метилпреднизолона.

На четвертый день после госпитализации внешняя функция дыхания улучшилась, нормализовалось АД. Вдыхаемую фракцию кислорода снизили до 0,65 и отменили вазопрессоры.

На пятый день были получены результаты бактериологического исследования мокроты. Были выявлены меропенемрезистентный *S. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*, продуцирующая β-лактамазы. Анализ генов резистентности обнаружил gPRSP (pbp1a + pbp2x + pbp2b вариации генов) и капсульный антиген 19F (пневмококковый полисахарид серотипа 19F содержится в 7-валентной и 23-валентной пневмококковой вакцинах). Результаты двукратного бактериологического исследования крови были отрицательными.

На основании полученных данных о чувствительности *S. pneumoniae* меропенем был отменен. Лечение продолжили внутривенным введением левофлоксацина по 750 мг.

Отметим, что выявление резистентного возбудителя не характерно для больных, которые ранее не обращались за медицинской помощью. У пациента был собран более детальный анамнез и установлено, что приблизительно за три дня до начала заболевания в доме гостили два внука (2 мес и 3 года). У 3-летнего ребенка на тот момент были симптомы простуды. При бактериологическом исследовании мазков из ротоглотки у обоих детей были обнаружены *S. pneumoniae* с такими же паттерном чувствительности, генами резистентности и капсульным антигеном. Ни пациент, ни его внуки не получали пневмококковую вакцинацию.

На 9-й день после госпитализации у пациента появилась диарея. В кале был выявлен токсин *Clostridium difficile*. Левофлоксацин отменили, и лечение продолжили метронидазолом перорально. Пневмония быстро разрешилась, но состояние больного осложнилось эпилептическим статусом, желудочно-кишечным кровотечением, экссудативным плевритом и остановкой сердца во время смены эндотрахеальной трубки. Спустя 1 мес пациент был выписан из отделения интенсивной терапии и переведен в другой госпиталь через 2 мес.

## Обсуждение

Негоспитальная пневмония — распространенная инфекция; заболеваемость составляет 5-10 случаев на 1 тыс. населения и значительно выше среди людей пожилого возраста. Смертность при негоспитальной пневмонии в амбулаторных условиях невысокая, но, несмотря на достижения антибиотикотерапии, составляет 30% в отделении интенсивной терапии. Наиболее частым возбудителем при этой патологии является *S. pneumoniae*. Более чем в 30% случаев выявляют несколько возбудителей. В описанном клиническом случае, вероятнее всего, оба возбудителя (*S. pneumoniae* и *M. catarrhalis*) были причиной заболевания.

Актуальной является проблема профилактики пневмококковой инфекции. Поскольку *S. pneumoniae* значительно чаще колонизирует носоглотку детей, чем взрослых, иммунизация первых позволяет препятствовать распространению возбудителя. Включение

вакцинации PCV7 в график прививок во многих странах способствовало снижению уровня назофарингеальной колонизации *S. pneumoniae* как у детей, так и у взрослых.

При тяжелой пневмонии в качестве эмпирической терапии рекомендовано применение комбинации β-лактама+макролид/фторхинолон. Выбор антибиотика также основывается на данных микроскопического исследования мокроты, однако если нет уверенности в интерпретации результатов или в случае тяжелого состояния пациента обоснованным является назначение антибиотиков широкого спектра действия. В то же время, как демонстрирует вышеописанный клинический случай, применение карбапенемов не всегда обеспечивает терапевтический успех.

Механизм резистентности к карбапенемам до конца не известен, но предполагают, что ключевая роль принадлежит генам резистентности, экспрессия которых приводит к постепенному повреждению пенициллин-связывающих протеинов (penicillin-binding proteins — PBP) и, как следствие, — снижению аффинности к PBP1a, PBP2x и PBP2b.

Считается, что в отличие от других β-лактамов (пенициллин, пероральные цефалоспорины) чувствительность возбудителей к карбапенемам остается высокой. Тем не менее резистентность к карбапенемам не является редкостью. Так, в Азиатско-Тихоокеанском регионе чувствительность *S. pneumoniae* к меропенему составляет всего 40%. Согласно данным японских исследователей относительно выживаемости при нозокомиальных инфекциях, полученным в 2013 г., 6,1% штаммов *S. pneumoniae* резистентны к меропенему. Ученые осуществили анализ антибиотикограмм пациентов госпиталя, в котором был описан рассматриваемый клинический случай, и выявили, что чувствительность *S. pneumoniae* к пенициллину была несколько выше, чем к меропенему.

В заключение отметим, что причиной пневмонии в данном случае были мультирезистентный (включая устойчивость к меропенему) *S. pneumoniae* и продуцирующая β-лактамазы *M. catarrhalis*. Применение левофлоксацина в эффективной дозе 750 мг обеспечило терапевтический успех. Проведение своевременной иммунизации населения и рациональная антибиотикотерапия позволят в будущем избежать подобных клинических случаев.

## Прим. ред.

Короткие курсы лечения левофлоксацином в высокой дозе (750 мг ежедневно однократно) имеют ряд преимуществ, которые были доказаны во многих исследованиях (M. Poole, 2006; Andrew F. Shorr, 2005; Klausner HA, 2007), и широко применяются в мировой медицинской практике.

Официально FDA одобрило назначение левофлоксацина по 750 мг ежедневно при следующих заболеваниях: госпитальная пневмония (1-2 недели), негоспитальная пневмония (5 дней), осложненная кожная инфекция (1-2 недели), острый бактериальный синусит (5 дней), а также осложненная инфекция мочевыводящих путей или острый пиелонефрит (5 дней).

Подготовила Елена Молчанова

3y