

Актуальные вопросы эмпирической терапии тяжёлой бактериальной внебольничной пневмонии в сезон респираторных вирусных инфекций

*В. Б. БЕЛОБОРОДОВ, И. А. КОВАЛЕВ, Г. В. САПРОНОВ

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

Current Issues of Empirical Therapy of Severe Bacterial Community-Acquired Pneumonia During the Season of Respiratory Viral Infections

*V. B. BELOBORODOV, I. A. KOVALEV, G. V. SAPRONOV

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Прогрессирующий рост заболеваемости и летальности пациентов внебольничной пневмонией (ВП) требует оптимизации лечения, в том числе антибактериальной терапии. Внедрение в клиническую практику молекулярно-генетических методов диагностики вирусных и вирусно-бактериальных инфекций существенно дополнило представление об этиологии внебольничной пневмонии. Сезонные колебания распространённости ВП совпадают с подъёмом заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом, которые вносят свой вклад в этиологическую структуру ВП, увеличивают риск инфекции, вызванной стафилококками. Показана синергия с вирусом гриппа А и *Staphylococcus aureus*, связанная с увеличением репликации вирусов при наличии специфических протеаз стафилококков и способности вирусов повышать адгезию *S. aureus* в респираторном тракте, снижать фагоцитоз *S. aureus* макрофагами/нейтрофилами и продукцию антимикробных пептидов, повышать вероятность вторичной бактериальной суперинфекции. Поэтому важнейшими требованиями для препаратов эмпирической терапии тяжёлой ВП является высокая антистрептококковая и антистафилококковая активность. Согласно современным рекомендациям по антибактериальной терапии тяжёлой ВП, основными препаратами для лечения являются антипневмококковые цефалоспорины, макролиды, фторхинолоны, которые не обладают одновременно высокой антистафилококковой и антипневмококковой активностью присущей цефтаролину. Показаны преимущества цефтаролина перед цефтриаксоном и левофлоксацином по вероятности достижения целевых концентраций для клинически релевантных показателей фармакокинетики/фармакодинамики. При сравнении цефтаролина с цефтриаксоном, по данным метаанализа рандомизированных клинических исследований, показана более высокая клиническая эффективность цефтаролина при равном количестве нежелательных событий. Суммарный анализ данных чувствительности к антибиотикам, фармакокинетических/фармакодинамических, клинических данных, неблагоприятных эпидемиологических трендов свидетельствует о необходимости оптимизации антимикробной терапии тяжёлой ВП для реализации преимуществ цефтаролина по сравнению с другими бета-лактамами против пневмококков и, особенно, стафилококков. Именно поэтому, для лечения ВП у пациентов в критическом состоянии в период подъёма респираторных вирусных инфекций применение цефтаролина в качестве эмпирической терапии является наиболее обоснованным.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, грипп, респираторные вирусные инфекции, стафилококки, цефтриаксон, фторхинолоны, цефтаролин.

Progradient growth of morbidity and mortality of patients with community-acquired pneumonia (CAP) requires optimization of treatment including antibacterial therapy. Implementation of molecular-genetic methods of diagnostics of viral and viral-bacterial infections in clinical practice has significantly augmented the conception of etiology of community-acquired pneumonia. Seasonal fluctuation of CAP prevalence corresponds with growth of morbidity of acute respiratory infections and influenza which contribute to the etiological structure of CAP by increasing the risk of infection caused by staphylococci. The synergy between influenza A virus and *S. aureus* has been shown; it is associated with an increase of virus replication in the presence of specific staphylococcal proteases and the ability of viruses to increase adhesion of *S. aureus* in the respiratory tract, to decrease phagocytosis of *S. aureus* by macrophages/neutrophils and production of antimicrobial peptides, as well as to increase the probability of secondary bacterial co-infection. Therefore, the most important requirement for the empiric therapy agents of CAP is high streptococcal and staphylococcal activity. According to the current guidelines on antimicrobial therapy of severe CAP, antipneumococcal cephalosporins, macrolides, and fluoroquinolones are the basic treatment agents, but none of them have the combined high antistaphylococcal and antipneumococcal activity inherent in ceftaroline. The advantages of ceftaroline over ceftriaxone and levofloxacin in terms of the probability of reaching target concentrations for clinically relevant pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters are shown. Meta-analysis of randomized clinical trials showed the higher clinical efficacy of ceftaroline in comparison to ceftriaxone with similar adverse event rate. Summarized analysis of antibiotic susceptibility data, pharmacokinetic/pharmacodynamic and clinical data, as well as negative epidemiological trends confirms the necessity of optimization of antimicrobial therapy of CAP for implementation of ceftaroline advantages against pneumococci and staphylococci in comparison to other β -lactams. Therefore, empiric treatment with ceftaroline is the most rational option for the therapy of CAP in critically ill patients during the season of respiratory viral infection.

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. РМАНПО, г. Москва, 125993

Keywords: community-acquired pneumonia, influenza, respiratory viral infections, staphylococci, ceftriaxone, fluoroquinolones, ceftaroline.

Введение

Респираторные вирусные инфекции являются наиболее актуальной инфекционной проблемой населения Российской Федерации [1]. В течение последних 10 лет они занимают первое место в рейтинге инфекционных болезней по величине экономического ущерба, составляющего более 0,5 трлн руб. в год. В течение продолжительного времени заболеваемость составляет около 21 000/100 000 тыс. населения, т. е., в среднем, ежегодно болеет каждый 5-й житель страны. В 2018 г. было зарегистрировано 30,81 млн респираторных инфекций на 144,4 млн населения. Заболеваемость гриппом начала снижаться с 2018 г. и составила 26,33/100 000 тыс., что объясняется широким внедрением вакцинации: в 2018–2019 гг. было вакцинировано около 70,9 млн человек или 49% населения страны, в том числе 17,88 млн детей (около 61% от численности детского населения).

Число заболевших внебольничной пневмонией (ВП) прогредиентно возрастало в 2012–2018 гг. с 375,2 до 491,67 на 100 тыс. населения. В 2018 г. сохранялся рост заболеваемости ВП вирусной и бактериальной этиологии. Заболеваемость внебольничными пневмониями бактериальной этиологии в 2018 г. составила 139,24/100 тыс. населения, что также выше показателя 2017 года на 18,8%, из них вклад пневмонии, вызванной пневмококками, составил 9,95 на 100 тыс. населения, что на 38,2% выше показателя 2017 г. В 2018 г. зарегистрировано 77 вспышек внебольничных пневмоний с общим числом заболевших — 715 человек, в 79,2% — возбудителем была *Mycoplasma pneumoniae*. Показатель смертности от внебольничной пневмонии в 2018 г. на различных территориях варьировал от 0 до 25,75 на 100 тыс. населения, в среднем — 4,25, погибло 6244 заболевших. С 2013 г. в Российской Федерации проводится иммунизация против пневмококковой инфекции детей, в рамках календаря прививок, и взрослого населения, относящегося к группам риска. По данным Роспотребнадзора, вакцинировано более 2,39 млн человек, что выше показателя 2013 г., примерно, в 20,8 раз, ревакцинировано более 1,36 млн детей и около 0,4 млн взрослых.

Вклад вирусов в этиологию внебольничной пневмонии

Появление молекулярных методов выявления вирусных и вирусно-бактериальных инфекций изменило представления о вкладе этих инфекций в этиологию внебольничной пневмонии. В крупном метаанализе, включившем 23 оригинальных исследования и 6404 пациентов, было показано, что распространённость вирусных пневмоний варьирует от 8,6 до 56,2%, в среднем — 22,4%, а распространённость вирусно-бактериальных пневмоний — от 3 до 28%, в среднем — 12,4% (95% CI

9,7–15,0). Если суммировать эти показатели, то у 1/3 всех пациентов внебольничной пневмонией основными или ко-возбудителями были вирусы. Наиболее важными вирусами — возбудителями вирусной или вирусно-бактериальной ВП оказались: вирусы гриппа, риновирусы и коронавирусы [2].

Одним из методов профилактики гриппа и, следовательно, пневмонии, вызванной вирусом гриппа, — является вакцинация. При исследовании пациентов, госпитализированных с пневмонией ($n=2767$), грипп был выявлен у 162 (5,9%), причём у 28 (17%) — возбудителем пневмонии был вирус гриппа. Из остальных 2605 пациентов с пневмонией, 766 (29%) — были ранее вакцинированы от гриппа. Таким образом, вакцинация против гриппа снижала вероятность возникновения пневмонии, вызванной вирусом гриппа ($OR=0,43$ (95% CI 0,28–0,68), а эффективность вакцинации составила 56,7% (95% CI 31,9–72,5) [3]. В другом оригинальном исследовании показан подобный уровень эффективности вакцинации по наличию антител к гемагглюнину вируса А у 55–58% пациентов, при этом низкий уровень сероконверсии наблюдался у лиц с сахарным диабетом, при наличии бактериальных инфекций, наличии «анамнестических» антител к вирусу гриппа В (Yamagata) и вакцинации в предшествующей сезон [4].

Этиологическая структура внебольничной пневмонии

На этиологическую структуру ВП существенное влияние могут оказывать такие факторы, как географическое расположение исследованного региона и методы выявления возбудителей. В большинстве исследований госпитализированных пациентов с ВП значительное внимание уделяется результатам посева крови. В соответствии с имеющимися рекомендациями Российского респираторного общества, European Respiratory Society (ERS), European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), для подтверждения этиологии ВП рекомендуется забор двух образцов крови у госпитализированных пациентов [5]. Однако в исследованиях, проведённых на начале 2000-х годов, посев крови проводился только у половины госпитализированных пациентов [6]. Эта картина не изменилась в последующих наблюдениях, что указывает на неполное следование имеющимся рекомендациям [7]. Возможно, это связано с тем, что некоторые ЛПУ следуют недавним рекомендациям Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS), в которых предлагается проводить исследование крови только пациентам, госпитализированным в ОРИТ [8].

Имеются методические ограничения, связанные с забором образцов для микробиологического исследования. Например, сложность получения всех видов образцов у всех пациентов, при-

менение на догоспитальном этапе лечения антибиотиков снижают вероятность выделения флоры. Имеются сложности в получения полноценных образцов мокроты на ранних стадиях ВП у пациентов без ХОБЛ. Имеются технические ограничения диагностических тестов по чувствительности, низкой вероятности быстрого или появления специфических антител вообще, определение которых является целью серологической диагностики. Эти ограничения могут приводить к неточной оценке вклада различных возбудителей в этиологию ВП. Более того, у значительного числа пациентов этиология ВП вообще не может быть установлена. Поэтому в исследованиях, посвящённых этиологической структуре, могут встречаться ошибки в результате недооценки или переоценки отдельных возбудителей, вызванной ложнопозитивными и ложно-негативными результатами или невозможностью выделения возбудителя [9].

В подавляющем большинстве опубликованных исследований, посвящённых этиологии ВП, *Streptococcus pneumoniae* является наиболее частым возбудителем [10, 11], при этом его вклад составлял от 12 до 85% от общего количества выделенных возбудителей [12, 13].

Возбудители с множественной резистентностью являются возбудителями ВП менее чем в 20%, наиболее часто — *Staphylococcus aureus*, существенно реже — *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* или *Acinetobacter baumannii*. В европейском исследовании этиологии ВП у госпитализированных пациентов возбудители с множественной резистентностью составили 3,3–7,6%, причём резистентные к метициллину *S.aureus* были наиболее частыми [14]. Возбудителей с множественной резистентностью обычно выделяли у пациентов с более тяжёлой пневмонией на момент госпитализации, поэтому их пропорция у госпитализированных в ОРИТ может быть выше. Наличие такой проблемы требует более точной оценки чувствительности выделенной флоры именно у пациентов с тяжёлой ВП для повышения эффективности эмпирической терапии без необоснованного применения препаратов со спектром антимикробной активности, перекрывающим сложные механизмы резистентности грамотрицательной флоры. Таким образом, препараты эмпирической терапии тяжёлой внебольничной пневмонии в большей степени должны обладать антистрептококковой и антистафилококковой активностью, включающей резистентные штаммы, чем активностью против проблемных грамотрицательных микробов, актуальность которых существенно возрастает при лечении нозокомиальной пневмонии.

Распространённость ВП смешанной этиологии оставляет от 0,4 до 19,9%, но необходимо иметь в виду вариабельность диагностических

методов, которые применяются для идентификации возбудителей. Распространённость ВП смешанной этиологии будет возрастать при применении новых молекулярных методов диагностики, так как именно эти методы способны снизить количество нерасшифрованных случаев и повысить точность диагностики. Однако до настоящего времени эти методы нуждаются в клинической верификации в плане надёжности, так как высокая чувствительность методов предъявляет высокие требования к отсутствию контаминации, поэтому адекватными образцами являются те, которые могут быть получены из стерильных или локусов с низкой вероятностью контаминации. Кроме того, мало данных по продолжительности клиренса микробных и вирусных ДНК и РНК из биологических жидкостей организма — их нормальная длительная персистенция (несколько недель или месяцев) может затруднить и первичную диагностику, и оценку эффективности этиотропной терапии, особенно когда в качестве возбудителей обсуждается условно-патогенная флора, способная контаминировать нестерильные локусы, и не иметь отношение к пневмонии в данном конкретном случае.

Различия в этиологии возбудителей ВП у различных по тяжести или сопутствующей патологии пациентов наблюдаются с завидным постоянством. Например, обычно, *S.pneumoniae* оказывается наиболее частым возбудителем ВП. Однако при «привязке» возбудителей к различным группам по тяжести пневмонии, месту возникновения ВП (пациенты с амбулаторным применением антибиотиков), популяции пациентов (возраст, сопутствующая патология, наличие факторов риска), диагностическим методам (традиционные, новые), вклад каждого из возбудителей может существенно меняться. Например, в метаанализе посвящённом распространённости *S.pneumoniae* в Европе, его наиболее часто обнаруживали при применении ПЦР по сравнению с другими методами (OR 2,49 [95 % CI 1,39–4,46]) [12]. При изучении этиологии ВП у пожилых (65 лет и старше) наиболее частыми возбудителями оказались *S.pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и респираторные вирусы, а *Mycoplasma pneumoniae* обнаруживали чаще у пациентов моложе 65 лет. По другим данным, ВП, вызванная *S.pneumoniae*, чаще наблюдалась у пациентов 60 лет и старше, чем у пациентов моложе 60 лет (48 и 35%, $p=0,04$). ВП, вызванная *M.pneumoniae*, чаще обнаруживали у пациентов в возрасте 15–44 года по сравнению с более старшими пациентами (24 и 3%, $p<0,001$), при этом не было обнаружено возрастных особенностей при ВП, вызванной *H.influenzae* [13]. По некоторым данным, наличие ХОБЛ не оказывало влияния на этиологию пневмонии, точно также как и ВИЧ — в отсутствие тяжёлой имму-

Чувствительность клинических изолятов *S.pneumoniae* к АБП в РФ (многоцентровое исследование ПеГАС, 2014–2017 гг., n=519) [11]

АБ препарат	Распределение изолятов по категориям			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Ампициллин	74,8%	11%	14,3%	0,03	4
Цефтриаксон	79,0%	15,6%	5,4%	0,03	2
Цефтаролин	98,1%	0	1,9%	0,008	0,125
Азитромицин	76,8%	1,2%	31,0%	0,06	128
Кларитромицин	68,6%	2,9%	28,5%	0,03	128
Левифлоксацин	99,6%	0	0,4%	0,5	1,0
Моксифлоксацин	99,6%	0	0,4%	0,06	0,125
Эртапенем	93,6%	0	6,4%	0,016	0,5

Примечание. Ч — чувствительные; УР — умеренно резистентные; Р — резистентные (критерии CLSI, 2014 г.); МПК — минимальная подавляющая концентрация.

носупрессии или при проведении высокоактивной антиретровирусной терапии [10].

Особенности возбудителей ВП, или одинаково ли эффективны разные антибактериальные препараты против пневмококков и стафилококков?

Согласно международным и отечественным рекомендациям по лечению тяжёлой внебольничной пневмонии [11, 15–17], для лечения ВП применяются, примерно, одни и те же антибактериальные препараты: цефтриаксон, цефотаксим, цефтаролин, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин или моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон.

При сравнении активности перечисленных препаратов *in vitro* (таблица) можно предполагать, что для подавления 50% штаммов потенциальных возбудителей ВП активность всех перечисленных препаратов оказывается близкой [11]. Однако для подавления 90% штаммов пневмококков показатели минимальной подавляющей концентрации требуются существенно выше и наиболее активным оказались цефтаролин и моксифлоксацин — это может быть особенно важно при лечении пациентов в тяжёлом состоянии.

Обычно для лечения пневмонии, вызванной чувствительными к метициллину *S.aureus* (MSSA), парентерально применяют антистафилококковые пенициллины (оксациллин) и цефалоспорины 1-й генерации (цефазолин) [18,19]. Однако эти высокоэффективные препараты против *S.aureus* обычно не входят в стандартные рекомендации именно из-за узкого спектра действия, не соответствующего этиологии внебольничной пневмонии. Примеры применения препаратов более широкого спектра (цефтриаксона) показали низкую активность против *S.aureus*, возможность роста резистентности другой флоры и инфекций вызванных *Clostridium difficile* [20–23]. При сравнении эмпирического назначения цефтриаксона для лечения

ВП были получены противоречивые данные о клинической эффективности именно в отношении MSSA. По данным метаанализа, опубликованного в 2019 г., клиническая эффективность цефтриаксона достоверно уступала цефтаролину и цетобипролу (-28.5%, 95% CI -53,5% to -3,4%; $p = 0,026$; $I^2 = 16,321\%$), что было связано именно с высокой частотой клинической неэффективности в лечении пневмонии, вызванной MSSA [24].

Какое клиническое значение имеют микробиологические данные?!

Известно, что прямой корреляции между минимальной подавляющей концентрацией, определённой в условиях *in vitro*, и клинической эффективностью препаратов не имеется, таким образом показатели МПК в отношении определённых микроорганизмов используются для сравнения активности препаратов между собой. Для выявления связи между МПК возбудителя и предполагаемой клинической эффективностью антимикробной терапии существуют методы математического моделирования, позволяющие прогнозировать подавление возбудителя в инфекционном очаге. В одной из недавно опубликованных работ, посвящённых ретроспективной оценке достижения целевых показателей концентрации препарата в очаге инфекции при пневмонии, было проведено сравнение трёх широко применяемых препаратов: цефтриаксона, левофлоксацина и цефтаролина против *S.aureus*, *S.pneumoniae* и *H.influenzae* [25]. В общепринятых фармакокинетических моделях левофлоксацина, цефтриаксона и цефтаролина использовали стандартные режимы дозирования для симуляции индивидуальных данных достаточного (5000) числа пациентов ВП. Вероятность достижения целевых концентраций для клинически релевантных показателей фармакокинетики/фармакодинамики изучали при достижении равновесной концентрации для клинически значимого спектра минимальных подавляющих концентраций. Показатели МПК возбудителей были взяты из глобальных данных наблюдения в 2012–2017 гг. Цефтаролин (600 мг через 12 ч) в более чем 90% достигал целевые кон-

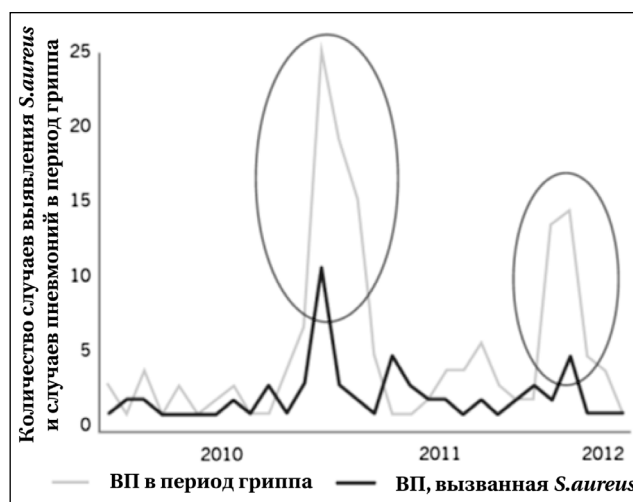
центрации в отношении всех возбудителей. В отношении *S.pneumoniae* цефтриаксон показал такой же уровень достижения целевых концентраций, как цефтаролин, однако этот показатель для левофлоксацина оказался ниже 90%. В отношении *S.aureus* достижение целевых концентраций левофлоксацином и цефтриаксоном оказалось ниже 90%. Таким образом, только цефтаролин оказался препаратом с равной вероятностью достижения целевой концентраций для подавления всех изученных возбудителей. Цефтриаксон оказался равным цефтаролину в отношении *S.pneumoniae* и *H.influenzae*, но уступал в отношении *S.aureus*. Левофлоксацин оказался равным цефтаролину в отношении *Haemophilus influenzae*, но уступал против *S.pneumoniae* и *S.aureus*.

Каким образом эти различия в активности *in vitro* и фармакокинетические/фармакодинамические преимущества цефтаролина могут быть реализованы в клинической практике?

Недавно опубликован метаанализ, посвящённый сравнению клинической эффективности и безопасности цефтаролина и цефтриаксона в лечении пациентов ВП. В исследовании использованы данные PubMed, Cochrane Library, Embase и рандомизированных контролируемых клинических исследований (clinicalTrials.gov), опубликованные до апреля 2019 г. [26]. В метаанализе использованы данные 5 рандомизированных контролируемых исследований. В первую очередь оценивалась клиническая эффективность, во вторую — риск побочных событий. У больных ВП в целом клиническая эффективность цефтаролина оказалась достоверно выше цефтриаксона: соотношение шансов — 1,61 (95% CI 1,31–1,99, $I^2=0\%$). Число пациентов с клиническим выздоровлением на момент отмены препаратов также было выше при применении цефтаролина по сравнению с цефтриаксоном: соотношение шансов — 1,57 (95% CI 1,16–2,11, $I^2=0\%$). Применение цефтаролина и цефтриаксона достоверно не отличалось по количеству тяжёлых побочных событий в целом, потребовавших лечения или отмены препаратов, связанных с этими событиями. Таким образом, было показано, что клиническая эффективность цефтаролина выше цефтриаксона у пациентов с ВП, а переносимость — равная.

Каким образом может быть использована высокая антистафилококковая активность цефтаролина, применительно к ВП?

Эпидемиология ВП, вызванной *S.aureus*, остаётся недостаточно изученной и это усложняет эмпирический выбор антибактериальных препаратов [27]. Более чем у 1/3 пациентов ВП возбудитель остаётся неизвестным — это может привести к недооценке вклада *S.aureus* [28, 29]. По данным нескольких исследований European Respiratory Society и European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, распространённость ВП, вызванной



Рост случаев выявления *S.aureus* и случаев в пневмониях в период гриппа [27].

S.aureus, составила 0,1% у амбулаторных пациентов, < 4% — у госпитализированных, < 19% — у госпитализированных в ОРИТ, 7–29% — у пожилых госпитализированных пациентов [30]. Летальность пациентов ВП, вызванной *S.aureus*, составила 20–75% [31–33]. Стафилококковая ВП ассоциируется с более высокой тяжестью по сравнению с пневмонией другой этиологии: 50,0% пациентов соответствовали классу риска IV–V по шкале PORT, по сравнению с 45,2% пациентов с пневмококковой ВП или 34,3% пациентов — нестафилококковой ВП [27].

Грипп А может осложняться или ко-инфицироваться пневмонией, вызванной *S.aureus* [33–36]. Эта связь двух возбудителей была показана в продолжительном исследовании (2,5 года): подъём заболеваемости ВП, вызванной *S.aureus*, был отмечен ежегодно в виде двух пиков, совпадающих с пиками заболеваемости сезонным гриппом (рисунок) [27]. Патогенез пневмонии, вызванной *S.aureus*, ассоциируемой с гриппом, отличается от обычной ВП. Такая пневмония отличается от обычной ВП фульминантным течением, коротким интервалом между началом заболевания и его диагностикой (< 7 дней), быстрым развитием тяжёлого состояния (< 24 ч), фатальным течением, быстро приводящим к смерти [36]. Синергия между *S.aureus* и вирусом гриппа А связана со способностью вируса повышать адгезию *S.aureus* в респираторном тракте и увеличивать количество специфических протеаз *S.aureus*, которые способствуют репликации вирусов [37–39]. Различные штаммы вируса гриппа А способны вызывать выделение интерферонов 1-го типа, способствующих снижению продукции интерлейкинов -1β и -23 (повышающих уровень интерлейкинов -10 , -17 , -22 , -27), что приводит к снижению фагоцитоза *S.aureus* макрофагами и нейтрофилами, снижению продукции антимикробных пептидов и повышенной чувствительности к вто-

ричной бактериальной суперинфекции [40–46]. По эпидемиологическим данным, от 20% до 84% населения являются носителями *S.aureus* в полости носа, что является фактором риска вторичной стафилококковой пневмонии у заболевших гриппом А [47–49]. В клинических условиях, бета-лактамы, включённые в клинические рекомендации по лечению ВП, представляются оптимальными, однако данные мониторинга чувствительности указывают на то, что эти препараты, за исключением цефтаролина, не обладают достаточной антистафилококковой активностью. Активность *in vitro* цефтаролина по сравнению с цефтриаксоном была в 16 раз выше против MSSA (18 078 штаммов), собранных в 37 странах в 2014–2015 гг. (МПК₉₀ 0,25 и 4,0 мг/л, соответственно). По данным EUCAST, при МПК ≤ 1 мг/л цефтаролин подавлял 100,0% штаммов MSSA и 90,2% MRSA [50].

Комбинации антимикробных препаратов или можно ли обойтись без них?

Вопрос целесообразности и эффективности применения комбинированных режимов антибактериальной терапии, включающих бета-лактамы антибиотиков и макролиды/фторхинолоны до настоящего времени не получил строгого научного обоснования. При проведении метаанализа, включившего данные 17 исследований, проведённых у 16684 пациентов тяжёлой ВП, было показано, что применялись различные комбинации антибактериальных препаратов, летальность оценивалась в различные временные интервалы, поэтому степень доказательности полученных данных оказалась низкой [51]. Тем не менее, летальность пациентов, получавших комбинации бета-лактамов с фторхинолонами, была выше летальности пациентов, получавших бета-лактамы с макролидами: отношение шансов составило 1,33 (95% CI 1,15–1,54, I^2 28%). Причём, не обнаружено в целом связи летальности пациентов, получавших комбинацию бета-лактамов и фторхинолонов, с дизайном исследования, временем регистрации летального исхода или периодом исследования. Эти различия оказались достоверными только в исследованиях, проведённых в Америке, но не Европе. Не обнаружено различий в леталь-

ности пациентов с ВП и бактериемией, и септическим шоком. В метаанализе 8 исследований, выбранных только по данным летальности, не было обнаружено достоверных различий при применении указанных выше режимов антибактериальной терапии: соотношение шансов составило 1,26 (95% CI 0,95–1,67, I^2 43%) [52]. Поэтому авторы исследований делают вывод о необходимости проведения хорошо организованного рандомизированного контролируемого исследования для сравнения этих режимов для получения однозначного обоснованного решения об их использовании при тяжёлой внебольничной пневмонии. До получения результатов таких исследований имеется консенсус о применении комбинаций бета-лактамов и макролидов.

Заключение

В период подъёма респираторных вирусных инфекций возбудителями бактериальных внебольничных пневмоний в подавляющем большинстве случаев становятся пневмококки и стафилококки. Суммарный анализ данных чувствительности к антибиотикам, фармакокинетических/фармакодинамических, клинических данных, неблагоприятных эпидемиологических трендов свидетельствует о необходимости оптимизации антимикробной терапии. У пациентов с тяжёлой пневмонией, требующих госпитализации в ОРИТ, кроме высокой антимикробной активности, требуется учёт фармакокинетических/фармакодинамических особенностей препаратов. С этой точки зрения, цефтаролин имеет существенные преимущества в отношении других β -лактамов против пневмококков и, в особенности, стафилококков. Именно поэтому, для лечения ВП у пациентов в критическом состоянии в период подъёма респираторных вирусных инфекций, применение цефтаролина в качестве эмпирической терапии является наиболее обоснованным.

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

ЛИТЕРАТУРА

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. — 254 с. / О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019; 254. [in Russian]
2. Wu X., Wang Q., Wang M. et al. Incidence of Respiratory Viral Infections Detected by PCR and Real-Time PCR in Adult Patients with Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Respiration* 2015; 89: 343–352.
3. Grijalva C.G., Zhu Y., Williams D.J. et al. Association between hospitalization with community acquired laboratory-confirmed influenza pneumonia and prior receipt of influenza vaccination. *JAMA*. 2015; 314 (14): 1488–1497.
4. Pratt C.Q., Yuwei Z., Grijalva C.G. et al. Serological response to influenza vaccination among adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Influenza Other Respi Viruses* 2019; 13: 208–212.
5. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., Ortqvist A., Schaberg T., Torres A., van der Heijden G., Read R., Verheij T.J. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infection. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl 6): E1–E59.
6. Reissig A., Mempel C., Schumacher U. et al. Microbiological diagnosis and antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia and acute COPD exacerbation in daily clinical practice: comparison to current guidelines. *Lung* 2013; 191: 239–246.
7. Blasi F., Garau J., Medina J. et al. Current management of patients hospitalized with community-acquired pneumonia across Europe: outcomes from REACH. *Respir Res* 2013; 14: 44.

8. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al. American Thoracic Society Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2): S27–S72.
9. Jokinen C., Heiskanen L., Juvonen H. et al. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in eastern Finland. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1141–1154.
10. Torres A., Blasi F. et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33 (7): 1065–1079.
11. Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования ПеГАС 2014–2017. КМАХ. — 2019. — № 21 (3). — С. 230–237.
12. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71–79.
13. Rozenbaum M.H., Pechlivanoglou P., van der Werf T.S. et al. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 305–316.
14. Aliberti S., Cilloniz C., Chalmers J.D., Zanaboni A.M., Cosentini R., Tarsia P., Pesci A., Blasi F., Torres A. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax* 2013; 68: 997–999.
15. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med* 2015; 373: 415–427.
16. Cao B., Huang Y., She D.Y. et al. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia in adults: 2016 clinical practice guidelines by the Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. *Clin Respir J* 2018; 12 (4): 1320–1360.
17. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжёлой внебольничной пневмонии у взрослых. М.: 2014. / Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazheloy vnebol'nicnoj pnevmonii u vzroslykh. M.: 2014. [in Russian]
18. Eljaaly K., Alshehri S., Erstad B.L. Systematic review and meta-analysis of the safety of antistaphylococcal penicillins compared to cefazolin. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e01816–17.
19. Monogue M.L., Ortwin J.K., Wei W. et al. Nafcillin versus cefazolin for the treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect Public Health* 2018; 11: 727–731.
20. Williams D., Baker C., Kind A., Sannes M.R. The history and evolution of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT). *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 307–312.
21. Baxter R., Ray G., Fireman B. Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29: 44–50.
22. Owens R.C. Jr., Donskey C.J., Gaynes R.P. et al. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (Suppl 1): S19–31.
23. Zelenitsky S.A., Beahm N.P., Iacovides H. et al. Limitations of ceftriaxone compared with cefazolin against MSSA: an integrated pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 1888–1894.
24. Eljaaly K., Walib H., Basim A. Clinical cure with ceftriaxone versus ceftaroline or ceftobiprole in the treatment of staphylococcal pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 54: 149–153.
25. Cristinacce A., Wright J.G., Stone G.G. et al. A retrospective analysis of probability of target attainment in community-acquired pneumonia: ceftaroline fosamil versus comparators. *Infect Dis Ther* 2019; 8: 185–198.
26. Lan S.-H., Chang S.-P., Lai C.-C. et al. Efficacy and safety of ceftaroline for the treatment of community-acquired pneumonia: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2019; 8: 824.
27. Self W.H., Wunderink R.G., Williams D.J. et al. *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia: prevalence, clinical characteristics, and outcomes. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 300–309.
28. Moran G.J., Krishnadasan A., Gorwitz R.J. et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as an etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1126–1133.
29. Morgan A.J., Glossop A.J. Severe community-acquired pneumonia. *BJA Education* 2016; 16: 167–172.
30. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (Suppl 6): E1–59.
31. Gillet Y., Issartel B., Vanhems P. et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Pantone-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002; 359: 753–759.
32. Liapikou A., Cilloniz C., Gabarrus A. et al. Multilobar bilateral and unilateral chest radiograph involvement: implications for prognosis in hospitalised community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2016; 48: 257–261.
33. Hageman J.C., Uyeki T.M., Francis J.S. et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003–04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 894–899.
34. Kallen A.J., Brunkard J., Moore Z. et al. *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia during the 2006 to 2007 influenza season. *Ann Emerg Med* 2009; 53: 358–365.
35. Schwarzmann S.W., Adler J.L., Sullivan R.J. Jr., Marine W.M. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968–1969. *Arch Intern Med* 1971; 127: 1037–1041.
36. Iverson A.R., Boyd K.L., McAuley J.L. et al. Influenza virus primes mice for pneumonia from *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2011; 203: 880–888.
37. Davison V.E., Sanford B.A. Adherence of *Staphylococcus aureus* to influenza A virus-infected Madin-Darby canine kidney cell cultures. *Infect Immun* 1981; 32: 118–126.
38. Tashiro M., Ciborowski P., Reinacher M. et al. Synergistic role of staphylococcal proteases in the induction of influenza virus pathogenicity. *Virology* 1987; 157: 421–430.
39. Sanford B.A., Ramsay M.A. Bacterial adherence to the upper respiratory tract of ferrets infected with influenza A virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987; 185: 120–128.
40. Robinson K.M., Lee B., Scheller E.V. et al. The role of IL-27 in susceptibility to post-influenza *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Respir Res* 2015; 16: 10.
41. Lee B., Robinson K.M., McHugh K.J. et al. Influenza-induced type I interferon enhances susceptibility to gram-negative and gram-positive bacterial pneumonia in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 309: L158–167.
42. Robinson K.M., McHugh K.J., Mandalapu S. et al. Influenza A virus exacerbates *Staphylococcus aureus* pneumonia in mice by attenuating antimicrobial peptide production. *J Infect Dis* 2014; 209: 865–875.
43. Kudva A., Scheller E.V., Robinson K.M. et al. Influenza A inhibits Th17-mediated host defense against bacterial pneumonia in mice. *J Immunol* 2011; 186: 1666–1674.
44. Robinson K.M., Choi S.M., McHugh K.J. et al. Influenza A exacerbates *Staphylococcus aureus* pneumonia by attenuating IL-1 β production in mice. *J Immunol* 2013; 191: 5153–5159.
45. Wernking K., Klemm C., Löffler B. et al. Super-infection with *Staphylococcus aureus* inhibits influenza virus-induced type I IFN signalling through impaired STAT1-STAT2 dimerization. *Cell Microbiol* 2015; 17: 303–317.
46. Warshawer D., Goldstein E., Akers T. et al. Effect of influenza viral infection on the ingestion and killing of bacteria by alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 269–277.
47. Lamikanra A., Paul B.D., Akinwale O.B., Paul M.O. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in a population of healthy Nigerian students. *J Med Microbiol* 1985; 19: 211–216.
48. Dancer S.J., Noble W.C. Nasal, axillary, and perineal carriage of *Staphylococcus aureus* among women: identification of strains producing epidemic toxin. *J Clin Pathol* 1991; 44: 681–614.
49. Hamdan-Partida A., Sainz-Espuntes T., Bustos-Martinez J. Characterization and persistence of *Staphylococcus aureus* strains isolated from the anterior nares and throats of healthy carriers in a Mexican community. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1701–1705.
50. Hackel M., Iaconis J., Karlowsky J., Sahm D. Comparative in vitro activities of ceftaroline and ceftriaxone against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci from 37 countries during 2014–2015. In: American Society of Microbiology Congress; 2017.
51. Vardakas K.Z., Trigkidis K.K., Falagas M.E. Fluoroquinolones or macrolides in combination with β -lactams in adult patients hospitalized with community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 234.
52. Severiche-Bueno D., Parra-Tanoux D., Reyes L.F. et al. Hot topics and current controversies in community-acquired pneumonia. *Breathe* 2019; 15: 216–225.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белобородов Владимир Борисович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

Сапронов Георгий Витальевич — к. м. н., доцент, кафедра инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва