

Ятрогенные события при антибактериальной терапии (Поражение лёгких)

Л. И. ДВОРЕЦКИЙ, М. П. СУВОРОВА, С. В. ЯКОВЛЕВ

Первый московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва

Iatrogenic Events During Antibiotic Therapy (Pulmonary Disease)

L. I. DVORETSKY, M. P. SUVOROVA, S. V. YAKOVLEV

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Антибактериальные препараты (АБП) занимают лидирующие позиции среди лекарств, вызывающих нежелательные лекарственные реакции (НЛР), в том числе в нашей стране. Особое место среди НЛР при антибактериальной терапии занимает поражение лёгких, индуцированное антибиотиками (ПЛИА), которое наименее изучено. Имеются закономерные сложности в диагностике таких осложнений антибактериальной терапии, особенно у больных с хронической бронхолегочной патологией и получающих АБП в связи с инфекцией дыхательных путей. АБП занимают третье место (4,4%) после противоопухолевых (53%) и антиревматических (15%) лекарственных препаратов в ряду других групп лекарств, применение которых сопровождается осложнениями со стороны лёгких. Клинические варианты ПЛИА разнообразны. АБП, при которых отмечено развитие ПЛИА, представлены (в порядке уменьшения риска) нитрофуранами, даптомицином, тетрациклинами (миноциклин), цефалоспорины (цефтаролин, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим), фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин). Крайне разнообразны формы ПЛИА при применении нитрофуранов (в основном нитрофурантоина) — от острой эозинофильной пневмонии (ЭП) до хронического интерстициального пневмонита и фиброза («нитрофурановое лёгкое»). ПЛИА на фоне применения липопептидного АБП даптомицина хорошо изучены и клинически представлены ЭП с благоприятным исходом после отмены препарата и назначения глюкокортикоидов; риск развития ПЛИА прямо зависит от суммарной дозы даптомицина. Многочисленные клинические варианты ПЛИА отмечены при применении тетрациклинов (преимущественно Миноциклина, в меньшей степени доксициклина): ЭП, облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, плеврит, перикардит. При применении некоторых цефалоспориновых антибиотиков (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим, цефтаролин) отмечено развитие ЭП, а также гиперчувствительного пневмонита; развитие последнего связано с генетической предрасположенностью, так как встречается преимущественно у жителей Японии. Крайне редкие случаи ПЛИА на фоне фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин) представлены гиперчувствительным пневмонитом. Согласно классификации НЛР, большинство ПЛИА относится к реакциям типа В (непредсказуемые, дозозависимые, не связанные с фармакологическим действием); в то же время поражение лёгких на фоне даптомицина можно отнести к реакциям типа С (связь с кумуляцией и дозой препарата, но не связанные с фармакологическим действием). Следующие клинические данные позволяют заподозрить ПЛИА у пациента, получающего АБП: лечение АБП, для которых возможно развитие поражения лёгких; появление лёгочной симптоматики у пациента, получающего АБП в связи с инфекцией другой локализации, или усугубление лёгочной симптоматики, несмотря на проведение адекватной антибактериальной терапии; двусторонний и интерстициальный характер лёгочных поражений и наличие системных проявлений; эозинофилия крови и БАЛ. Для диагностики ПЛИА рекомендовано проведение компьютерной томографии высокого разрешения, исследование эозинофилов в крови в динамике, цитология БАЛ, в особо сложных ситуациях — прицельная тонкоигольная биопсия лёгкого.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, нежелательные реакции, поражение лёгких.

Antibiotics occupy a leading position among drugs that cause adverse drug reaction (ADR), in Russia as well. Drug-induced pulmonary disease (DIPD), which is the least studied, takes a special place among ADR in antibiotic therapy. There are difficulties in diagnosing such complications of antibiotic therapy, especially in patients with chronic bronchopulmonary pathology and receiving antibiotics due to an infection of the respiratory tract. Antibiotics occupy the third place (4.4%), after antitumor (53%) and antirheumatic (15%) drugs, among other groups of drugs that cause lung damage. Clinical options for DIPD are diverse. Antibiotics, which cause DIPD, are represented (in order of descending risk) by nitrofurans, daptomycin, tetracyclines (minocycline), cephalosporins (ceftaroline, ceftriaxone, cefotaxime, cefepime), fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin). The forms of DIPD are extremely diverse when using nitrofurans (mainly nitrofurantoin) — from acute eosinophilic pneumonia (EP) to chronic interstitial pneumonitis and fibrosis («nitrofurans lung»). DIPD during treatment with lipotetic antibiotic daptomycin are well studied and are clinically presented by EP with a favorable outcome after discontinuation of the drug and the appointment of glucocorticoids; the risk of DIPD development directly depends on the total dose of daptomycin. Numerous clinical variants of DIPD have been observed with the use of tetracyclines (mainly minocycline, to a lesser extent doxycycline): EP, obliterating bronchiolitis with organizing pneumo-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: 119991 г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ПМГМУ им. И. М. Сеченова

nia, pleurisy, pericarditis. With the use of certain cephalosporin antibiotics (cefotaxime, ceftriaxone, cefepime, ceftarolin), development of EP and hypersensitive pneumonitis has been noted; the development of the latter is associated with a genetic predisposition, since it is found predominantly among the inhabitants of Japan. Extremely rare cases of DIPD due to fluoroquinolones (ciprofloxacin, levofloxacin) are represented by hypersensitive pneumonitis. According to the classification of ADR, most DIPD belong to type B reactions (unpredictable, dose-independent, unrelated to pharmacological action); at the same time, lung damage due to daptomycin can be attributed to type C reactions (association with cumulation and dose of the drug, but not related to pharmacological action). The following clinical data allow to suspect DIPD in a patient receiving antibiotics: antimicrobial treatment, for which the development of lung damage is possible; the appearance of pulmonary symptoms in a patient receiving antibiotics due to infection of other localization, or exacerbation of pulmonary symptoms, despite the conduct of adequate antibiotic therapy; bilateral and interstitial nature of pulmonary lesions and the presence of systemic manifestations; eosinophilia of blood and BAL fluid. For the diagnosis of DIPD, a high-resolution CT scan, a dynamic study of eosinophils in the blood, a cytology of BAL fluid, and, in particularly difficult situations, a targeted fine needle biopsy of the lung are recommended.

Keywords: antibacterial therapy, adverse reactions, pulmonary disease.

Всякая лекарственная терапия таит в себе потенциальный риск нежелательных лекарственных реакций (НЛР), являющихся ятрогенным событием со всеми вытекающими последствиями (клиническими, экономическими, юридическими и др.). Под термином лекарственные ятрогении понимают любые неблагоприятные или вредные для организма человека реакции, возникающие при назначении врачом лекарственных препаратов (ЛП) независимо от адекватности их назначения.

Одним из проявлений НЛР являются поражения лёгких, являющихся клинической мишенью для более 380 медикаментов, которые могут приводить к развитию пневмопатий, хотя их истинная частота остается неизвестной [1, 2].

Частоту и распространённость лекарственно-индуцированных поражений лёгких оценить сложно из-за трудностей диагностики и часто малосимптомного течения заболевания; некоторые данные свидетельствуют о достаточной распространённости этой патологии (до 5% в общей структуре внегоспитальной заболеваемости) [3]. Наиболее точно частоту лекарственно-индуцированных поражений лёгких можно оценить при анализе данных мониторинга безопасности конкретных ЛП.

Характер поражений лёгких (ПЛ), вызванных ЛП, разнообразен и представлен различными клинико-рентгенологическими вариантами, в основе которых лежит соответствующая морфологическая картина [4].

Одной из наиболее широко применяемых в клинической практике групп лекарственных средств являются антибактериальные препараты (АБП), доля которых достигает 70% от всех назначаемых в стационаре ЛП [5]. По данным большинства исследований и спонтанных сообщений, АБП занимают лидирующие позиции среди ЛП, вызывающих НЛР, в том числе в нашей стране [6].

НЛР на фоне назначения АБП развиваются со стороны практически всех органов и систем, что проявляется в виде соответствующих морфологи-

ческих и функциональных нарушений. Особое место среди НЛР при антибактериальной терапии занимает ПЛ, индуцированные антибиотиками (ПЛИА). Это обусловлено прежде всего тем, что в большинстве случаев АБП назначаются больным с бронхолёгочными инфекциями (пневмония, обострение ХОБЛ и др.).

Эпидемиология поражения лёгких, индуцированного антибиотиками

Эпидемиологические данные о ПЛИА довольно скудны по ряду причин, среди которых можно выделить следующие:

- трудности верификации лекарственной природы пневмопатии и этиологической роли конкретного АБП в развитии ПЛ, особенно у больных с исходной или хронической лёгочной патологией;
- недостаточная информативность обычной рентгенографии лёгких по сравнению с компьютерной томографией высокого разрешения;
- отсутствие или недостаточное использование инвазивных диагностических методов исследования (цитологическое исследование БАЛ, биопсия лёгких и др.);
- недостаточное знакомство врачей общей практики и различных специалистов с проблемой лекарственных пневмопатий, в том числе и ПЛИА;
- отсутствие информирования соответствующих органов фармаконадзора о достоверных или вероятных случаях развития ПЛИА.

По данным сообщений о развитии ПЛ, вызываемых различными ЛП, частота ПЛИА была относительно стабильной на протяжении 6-летнего периода с 2004 по 2009 гг. (56—70 случаев ежегодно) (таблица). Примечательно, что АБП занимали третье место (4,4%) после противоопухолевых препаратов (53%) и антиревматических (биологических и небиологических) ЛП (15%) среди других групп ЛП, вызывающих ПЛ [4].

Первым описанием ПЛИА считается сообщение, касающееся 19-летней пациентки, у которой

Сообщения о подозреваемых лекарственных интерстициальных поражениях лёгких в период 2004—2009 гг. [4]

Группы ЛП	Количество регистрируемых случаев ПЛ по годам					
	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Противоопухолевые (нетаргетные)	322	339	355	388	399	393
Противоопухолевые (таргетные)	348	236	174	197	417	341
Препараты золота	1	3	3	3	1	2
Антибактериальные и противогрибковые	68	70	69	56	64	61
Китайские растительные препараты	36	47	36	32	33	49
Препараты интерферона	34	63	80	50	45	49
Антиревматические небиологические	175	150	136	122	107	91
Антиревматические биологические	16	48	59	49	64	94
Противовоспалительные анальгетики	28	36	19	33	29	25
Психотропные препараты	21	14	31	15	18	13
Гипотензивные препараты	28	32	38	43	50	46
Прочие	167	154	161	172	232	218
Всего	1244	1192	1161	1160	1459	1382

через 6 дней после назначения сульфадиметоксина (Мадрибон) по поводу *acne vulgaris* появился непродуктивный кашель, стали выслушиваться хрипы и шум трения плевры, рентгенологически выявлена лёгочная инфильтрация, а в крови — увеличение количества эозинофилов. В лёгочном биоптате обнаружилась инфильтрация эозинофилами [7]. В этой статье приведена ссылка на более раннее сообщение об эозинофильной пневмонии, развившейся у больной после употребления вагинального крема, содержащего сульфаниламиды [8]. Возможно, что именно это сообщение можно считать первым описанием ПЛИА, однако лёгочная биопсия не проводилась, что не позволило верифицировать эозинофильную инфильтрацию лёгкого. В дальнейшем было описано два случая хронической эозинофильной пневмонии после назначения сульфаниламидов [9].

Случаи развития лёгочных инфильтратов с эозинофилией крови, не связанных с паразитарными инфекциями и аллергическими реакциями, стали обозначать как синдром лёгочной инфильтрации с эозинофилией, описанной в свое время швейцарским врачом Вильгельмом Леффлером [10] и фигурировавшей длительное время под именем синдрома Леффлера. Примечательно, что сам В. Леффлер описал синдром «лёгочной эозинофилии» у больных с паразитарной инфекцией (аскаридоз и др.). В настоящее время среди лёгочных эозинофилий принято различать острую эозинофильную пневмонию (транзиторную и прогрессирующую) и хроническую лёгочную эозинофилию.

По мере появления в клинической практике новых АБП стали публиковаться сообщения о ПЛ, связанных с назначением различных классов АБП. К настоящему времени в литературе имеется клиническое досье в виде многочисленных сообщений о ПЛИА с различной степенью доказательств «виновности» конкретного (подозреваемого) АБП в развитии пневмопатии. Среди АБП основное место принадлежит нитрофуранам, тетрациклинам, цефалоспорином различных поколений (преимущественно новых генераций), дап-

томицину. Значительно меньше сообщений о «фторхинолоновых и макролидных пневмопатиях», а случаи ПЛ на фоне применения пенициллинов практически отсутствуют, хотя в обзорных статьях указанные АБП упоминаются в качестве возможных причин ПЛ [11—12].

Нитрофураны

Нитрофурановые препараты используются главным образом для лечения инфекций мочевыводящих путей. Одними из ятрогенных событий на фоне применения нитрофуранов являются ПЛ, первые сообщения о которых публиковались вскоре после появления этой группы АБП в клинической практике [13]. Наибольшее число публикаций касается ПЛ при лечении нитрофурантоином (фурадонин), который в настоящее время является, наряду с фуразидином (фурагин, фурамаг), основным препаратом группы нитрофуранов, применяемым в лечении инфекций мочевыводящих путей. В 80 годах прошлого столетия Шведским комитетом по регистрации побочных эффектов лекарственной терапии было сообщено о 921 случае НЛР, зарегистрированных за 10-летний период (1966—1976 гг.) при применении нитрофурантоина. Наиболее частыми НЛР (43%) были «острые лёгочные синдромы», реже развивалась хроническая патология («интерстициальный пневмонит»). Авторы уже тогда призвали пересмотреть клиническое значение нитрофуранов в лечении мочевых инфекций с учётом риска развития НЛР со стороны лёгких [14]. Пневмопатия является класс-специфическим осложнением лечения нитрофурантоином, о чём указано в инструкции по применению данного препарата.

Частота ПЛ при лечении нитрофурантоином составляет 1/100000 [15]. Особенностью ПЛ на фоне лечения нитрофуранами является развитие острых и хронических пневмопатий [16]. Острые эпизоды в виде эозинофильной пневмонии возникают в пределах месяца от начала терапии и характеризуются лихорадкой, кашлем, появлением лёгочных инфильтратов и часто эозинофи-

лией крови [17]. После отмены препарата происходит обратное развитие клинко-рентгенологических симптомов в течение 2 нед. При хронических формах симптоматика проявляется не ранее, чем через 6 мес после начала терапии нитрофурантоином [18–20]. В случае продолжения терапии нитрофурантоином возможно развитие лёгочного фиброза [21], клинические признаки которого могут манифестироваться в более поздние сроки — от двух месяцев до 5 лет после окончания лечения АБП [22]. Именно для хронических форм ПЛ (интерстициальный лёгочный фиброз) было введено понятие «нитрофурановое лёгкое». Распространенность «нитрофуранового лёгкого» значительно снизилась к 1980 гг. по сравнению с 1960 гг. Однако в связи с широким использованием этого класса препаратов в урологии, «нитрофурановое» лёгкое сохраняет свою клиническую значимость до настоящего времени.

К факторам риска ПЛ на фоне терапии нитрофуранами принято относить наличие у больных лёгочной патологии (бронхиальная астма, ХОБЛ), снижение клубочковой фильтрации почек (ниже 60 мл/мин), длительность лечения, пожилой возраст.

Основными лёгочными синдромами при лечении нитрофуранами являются: эозинофильная пневмония, организуемая пневмония с бронхиолитом, интерстициальный фиброз [22–23].

В основе нитрофурантоин-индуцированных пневмопатий лежат различные механизмы. Если при острых формах развивается иммуноопосредованное воспаление, часто в сочетании с эозинофилией крови (острые эозинофильные пневмонии), то хронические формы обусловлены токсическим влиянием кислородных радикалов, продуцируемых нитрофуранами [24].

Тетрациклины

О развитии «тетрациклиновых пневмопатий» сообщалось ещё во второй половине XX столетия [25]. Спустя три десятилетия описан более тяжёлый случай ПЛ с дыхательной недостаточностью, сопровождавшийся внелёгочными проявлениями (лимфоаденопатия, гепатит, нефрит) у 20-летней женщины, получавшей доксициклин по поводу *acne vulgaris* [26].

В последние годы «тетрациклиновые пневмопатии» описывались главным образом при применении миноциклина — полусинтетического антибиотика из группы тетрациклинов, относящегося, как и доксициклин, к тетрациклинам длительного действия. Молекула миноциклина, в сравнении с другими тетрациклинами, характеризуется наиболее выраженными липофильными свойствами, что обуславливает его отличия в фармакокинетике от остальных препаратов данной группы.

Основной формой «миноциклиновой пневмопатии» является острая эозинофильная пневмония [27–32]. К 2015 г. насчитывалось 26 случаев ПЛ, вызванных миноциклином и трактовавшихся, по данным клинко-лабораторного исследования, как острая эозинофильная пневмония [33]. Клиническая симптоматика характеризовалась одышкой, лихорадкой через несколько дней после назначения миноциклина, эозинофилией крови и в БАЛ. Рентгенологически выявлялась лёгочная инфильтрация. Течение было благоприятным, летальных случаев не зарегистрировано. Симптоматика регрессировала после отмены миноциклина и назначения глюкокортикоидов (11 больных). У одного пациента потребовалась ИВЛ в течение 5 дней.

Японские авторы сообщили о редкой форме ПЛИА у больной, получавшей миноциклин в течение 5 мес по поводу *acne vulgaris*. Рентгенологически выявлялись округлые тени в обоих лёгких. В БАЛ обнаружено повышенное количество лимфоцитов. По данным исследования лёгочного биоптата, полученного при трансбронхиальной биопсии, морфологическая картина трактовалась как облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией [34]. Специального лечения не требовалось и после отмены миноциклина рентгенологическая картина лёгких нормализовалась.

В нескольких сообщениях представлены случаи ПЛ, сопровождавшиеся плевральным выпотом и перикардитом [35–37]. Плеврит в этих случаях может расцениваться как парапневмонический (экссудат, по данным исследования), либо являться проявлением системной реакции немедленной гиперчувствительности на миноциклин. В пользу последнего предположения может свидетельствовать положительный кожный тест на миноциклин, повышение содержания эозинофилов и уровня IgE в крови у одной из описанных пациенток [38], а также ранее не описанные внелёгочные проявления в виде функциональных нарушений печени, эозинофильной инфильтрации костного мозга у больного с положительным тестом ингибиции миграции макрофагов под влиянием миноциклина [38].

При эозинофильной пневмонии, вызванной миноциклином, могут обнаруживаться эозинофильные инфильтраты на бронхиальных слизистых, представленных белесоватыми образованиями, характер которых был верифицирован морфологически с высоким содержанием эозинофилов у больной, получавшей миноциклин в течение 9 дней по поводу инфекции мочевыводящих путей [39].

Цефалоспорины

Уже в конце XX века в литературе публикуются описания случаев «лёгочной эозинофилии» при

лечении цефалоспоридами [40]. Эозинофильные синдромы, в том числе и лёгочные эозинофилии возникают среди больных, леченных цефалоспоридами, приблизительно у 8% [41, 42].

Сообщается о 50-летнем больном, у которого на фоне применения цефтриаксона по поводу менингита в течение 3 нед развилась лихорадка, артралгии, миалгии, кожные высыпания, отёк лица. В крови обнаружено повышение количества эозинофилов и атипичные лимфоциты. После отмены цефтриаксона и назначения преднизолона клиническая симптоматика регрессировала. Авторы настаивают на приоритете описания подобного симптомокомплекса (DRESS-синдром) на фоне применения цефтриаксона [43].

За последнее время опубликован ряд сообщений о развитии эозинофильной пневмонии при лечении цефалоспоридами нового поколения, в частности цефтаролином [44]. Цефтаролин — антибиотик класса цефалоспоринов нового, V поколения с активностью в отношении MRSA. После в/в введения пролекарство цефтаролина фосамил быстро превращается в активный цефтаролин. В исследованиях *in vitro* показано бактерицидное действие цефтаролина, обусловленное ингибированием биосинтеза клеточной стенки бактерий за счёт связывания с пенициллинсвязывающими белками. Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении метициллинорезистентного стафилококка (MRSA) и пневмококков, устойчивых к пенициллинам, цефалоспоридам и макролидам, в связи с его высоким сродством к измененным пенициллинсвязывающим белкам этих микроорганизмов.

Описан случай эозинофильной пневмонии у больного, получавшего цефтаролин по поводу стафилококковой пневмонии, вызванной MRSA. Подозрение на лекарственную патологию лёгких было обусловлено усилением признаков дыхательной недостаточности, эозинофилией в крови и БАЛ до 40 и 13%, соответственно, после назначения цефтаролина. Отмена цефтаролина, наряду с назначением ванкомицина и метилпреднизолона, способствовала положительной клинко-рентгенологической динамике и нормализации количества эозинофилов в крови и БАЛ [45]. Среди 31 больных, получавших длительное лечение цефтаролином по поводу инфекций, вызванных MRSA, наиболее частыми НЛР были эозинофильная пневмония, кожная сыпь, диарея [46].

Имеются сообщения о развитии гиперчувствительных пневмонитов, вызванных цефалоспоридами у японцев [47, 48]. Гиперчувствительный пневмонит представляет собой сложный клинко-рентгенологический синдром, в основе которого лежит иммунокомп-

лексный процесс с развитием лимфоцитарного альвеолита, а при хроническом течении — лёгочного фиброза. Этиологическими факторами могут быть различные антигенные воздействия, в том числе и ЛП [49]. Определённое значение имеет генетическая предрасположенность к развитию гиперчувствительного пневмонита [50], а также химическая структура цефалоспоринов. Реакции гиперчувствительности на цефалоспорины могут быть обусловлены как самим бета-лактамым кольцом, так и боковыми цепями [51]. О роли боковых цепей молекулы цефалоспоринов в развитии гиперчувствительной пневмонии может свидетельствовать сообщение о 54-летнем пациенте, которому по поводу лихорадки, кашля и ринореи были назначены цефтриаксон и кларитромицин (!). В связи с ухудшением состояния (одышка, инфильтрация в лёгких), пациент был госпитализирован в тяжёлом состоянии (гипоксия, лейкоцитоз, изменения на КТ в виде «матового стекла», внутригрудной лимфоаденопатии), был назначен цефепим с левофлоксацином. В связи с отсутствием эффекта в течение 6 дней и отрицательными результатами на наличие атипичной микрофлоры назначен меропенем в комбинации с ципрофлоксацином. С учётом положительного клинко-рентгенологического эффекта проведена деэскалация антибактериальной терапии и начато лечение цефтазидимом с левофлоксацином. Во время лечения вместо цефтазидима был ошибочно введен цефотаксим, после чего у больного возникла рвота, лихорадка, одышка, ухудшение рентгенологической картины в лёгких. В БАЛ выявлен лимфоцитоз (23%), повышение содержания нейтрофилов и эозинофилов (10 и 17%, соответственно), снижение соотношения CD4/CD8. После отмены цефотаксима отмечена положительная динамика. Год спустя больному был назначен цефтриаксон в сочетании с аминогликозидом по поводу инфекции верхних дыхательных путей, после чего выявлена лёгочная инфильтрация с развитием дыхательной недостаточности, потребовавшая ИВЛ. Диагностирован гиперчувствительный пневмонит, вызванный цефтриаксоном. Примечательно, что у описанного больного клинко-рентгенологические признаки гиперчувствительного пневмонита возникали при назначении цефтриаксона, цефепима, цефотаксима, в то время как цефтазидим не вызывал симптомов ПЛ. Авторы полагают, что цефотаксим, цефтриаксон, цефепим и цефуроксим имеют, в отличие от цефтазидима, идентичную боковую цепь R1. [52]. Однако ранее был описан случай гиперчувствительного пневмонита, вызванного цефтазидимом [53].

Фторхинолоны и макролиды

Реакции гиперчувствительности на фторхинолоны возникают редко (приблизительно 1/50000) [54]. Принято считать, что возникновение НЛР связано с молекулярной структурой препаратов этого класса. Сообщается о двух случаях гиперчувствительного пневмонита у 82-летнего пациента, получавшего ципрофлоксацин и левофлоксацин по поводу дивертикулита и у 52-летней больной острым бронхитом, леченной ципрофлоксацином [55]. Заслуживает внимания сообщение о 68-летней пациентке, у которой можно проследить целый каскад ятрогенных событий. После операции по поводу хронической субдуральной гематомы у больной развилась инфекция мочевыводящих путей, в связи с чем назначен ципрофлоксацин. Через шесть дней после назначения АБП возникла лихорадка, одышка, гипоксемия, отмечено повышение уровня СРБ в крови. Рентгенологически выявлены интерстициальные изменения в лёгких, расцененные как бактериальная пневмония, по поводу чего назначен амоксициллин/клавуланат. Отсутствие эффекта от назначенного АБП и прогрессирование процесса в лёгких, наряду с повышением количества лимфоцитов в БАЛ, позволили предположить неинфекционную (лекарственную) природу ПЛ. При открытой биопсии лёгкого выявлена морфологическая картина гиперчувствительного пневмонита (лимфоплазмозитарная инфильтрация с повышенным количеством эозинофилов и гигантоклеточными грануломами). После назначения глюкокортикоидов отмечено регрессирование клинико-рентгенологических признаков ПЛ [56].

Что касается макролидов, то в литературе удалось найти лишь одно сообщение о развитии эозинофильной пневмонии на фоне лечения рокситромицином [57].

Даптомицин

За последнее десятилетие было опубликовано значительное количество сообщений о лекарственных пневмопатиях, вызываемых даптомицином, превысившее описание случаев пневмопатий вследствие других АБП. Даптомицин является антибиотиком класса липопептидов, обладающим высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, прежде всего стафилококка. Показаниями к назначению препарата являются инфекции кожи и мягких тканей, бактериемия и инфекционный эндокардит, а также инфекции имплантатов (кардиоимпланты, суставные протезы и др.). Примечательно, что даптомицин не может быть использован для лечения пневмонии, поскольку разрушается лёгочным сурфактантом.

Наиболее частой ятрогенной пневмопатией на фоне применения даптомицина является эозинофильная пневмония [58—62].

В одной из публикаций [63] сообщалось более чем о 40 пациентах, наблюдавшихся на протяжении 7 лет с верифицированной (7), вероятной (13) и возможной (38) эозинофильной пневмонией, вызванной даптомицином. Возраст больных колебался от 60 до 87 лет, доза даптомицина составляла от 4,4 до 8,0 мг/кг/день, а признаки развития эозинофильной пневмонии наблюдались в сроки от 10 дней до 4 нед после начала антибиотикотерапии.

Обращает внимание рост случаев эозинофильной пневмонии среди госпитализированных больных за период 2004—2010 годов. У большинства больных сообщалось о повышении количества эозинофилов в крови и БАЛ, однако известны случаи даптомицин-индуцированной эозинофильной пневмонии без эозинофилии крови [64]. В другой публикации, наряду с описанием двух собственных наблюдений, сообщается о 22 других случаях эозинофильной пневмонии на фоне лечения даптомицином [65]. У большинства пациентов отмена даптомицина и назначение глюкокортикоидов способствовали регрессу клинико-рентгенологической симптоматики, за исключением нескольких случаев затяжного течения эозинофильной пневмонии и необходимости в длительной терапии глюкокортикоидами [66].

Механизмы развития ПЛИА

Согласно классификации НЛР, большинство ПЛИА относятся к типу В, составляющему не более 20% всех НЛР, и являются непредсказуемыми, не связанными с фармакологическим действием ЛП. ПЛИА реализуются иммунологическими механизмами, что может объяснять характер клинической симптоматики, обусловленной активацией цитокиновых реакций (лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия в крови и лёгочной ткани, а также эффект от назначения глюкокортикоидов). Механизмы даптомицин-индуцированной пневмопатии остаются окончательно неясными. Возможно, что имеет значение большая длительность применения даптомицина, в отличие от других АБП, и, следовательно, накопление дозы. С учётом этого правомочно относить данный вид НЛР к типу «С» (связь с кумуляцией и дозой препарата). Накопление даптомицина в лёгочном сурфактанте создаёт высокие концентрации антибиотика в альвеолах и вызывает их повреждение. В то же время эозинофильная реакция лёгочной ткани свидетельствует о роли иммунологических механизмов, как это имеет место при ятрогенных эозинофильных пневмониях на фоне лечения цефалоспорином.

В развитии лекарственных пневмопатий могут иметь значение генетические факторы. О расово-этнической предрасположенности к лекарственным пневмопатиям могут свидетельствовать эпидемиологические данные. Так, при применении блеомицина в дозе около 200 мг частота ПЛ среди

японцев и европейцев составляла 0,66% и 0,01% соответственно (различие достоверно). ПЛ, индуцированные противоопухолевым таргетным препаратом гефитинибом, возникают у японцев в 13 раз чаще, чем среди жителей США, а лефлунамид вызывает ПЛ у японцев и у лиц других приморских территорий в 1,81 и 0,017%, соответственно [66]. Кроме того, лекарственные ПЛ у японцев характеризуются особенностями течения (высокая летальность, частые обострения ИЛФ и др.).

Диагностика ПЛИА

Распознавание ПЛИА в ситуациях, когда АБП назначается по поводу внелёгочных инфекций (мочеполовой тракт, инфекции кожи и мягких тканей и др.), вызывает меньше сложностей, поскольку возникновение клинико-рентгенологических признаков лёгочной патологии на фоне назначения АБП требует в первую очередь исключения ПЛИА.

С учётом трудностей диагностики ПЛ, вызываемых АБП, оценивали диагностическое значение мультidetекторной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и характер лёгочной патологии у 43 больных с интерстициальным заболеванием лёгких, вызванным АБП, назначаемых по поводу пиелонефрита (27), инфекций костей (12) и пансинусита (4). Возраст больных колебался от 15 до 46 лет. В 18 случаях проводилась тонкоигольная биопсия лёгкого под контролем мультidetекторной компьютерной томографии или УЗИ, позволившая выявить три группы лёгочных изменений: бронхиолит; бронхоэктазы и пневмонит; кистозный фиброз и альвеолярный некроз [68].

Особые трудности верификации лекарственной природы ПЛ возникают в случаях, когда первоначально назначенный АБП по поводу пневмонии, обострения хронического бронхита или острого бронхита становится виновным в развитии принципиально другого патологического процесса в лёгких. При этом отсутствие ожидаемого эффекта или ухудшение состояния трактуется, в первую очередь, как неэффективность первоначального АБП и служит поводом к назначению нового антибиотика. Дальнейшее развитие клинических событий происходит в разных направлениях (дифференциальная диагностика, сомнение в правильности первоначального диагноза, назначение очередного АБП и др.). Если учесть, что каждый из назначаемых АБП может быть потенциально пневмотоксичным, то риск ПЛИА неизбежно возрастает, а трудности ведения таких пациентов становятся всё более очевидными.

При назначении АБП больным с лёгочными инфекциями (пневмония, обострение хронического бронхита, острый бронхит и др.) могут возникать следующие ситуации, диктующие, в зави-

симости от их трактовки, принятие соответствующих решений:

- Стойкий клинический эффект антибактериальной терапии предполагает продолжение лечения в соответствии с имеющимися рекомендациями.

- При отсутствии клинического эффекта (сохранение лёгочной симптоматики, лихорадки) в течение 48—72 ч после назначения АБП причина, как правило, связана с отсутствием лёгочной инфекции, либо (чаще) назначением неадекватного АБП. С учётом этого, у данной категории пациентов необходимо исключить синдромно-сходные заболевания (туберкулёз, опухолевый процесс, интерстициальный фиброз лёгких и др.), а в случае их отсутствия произвести смену антибиотика.

- Ухудшение состояния в виде прогрессирования лёгочного процесса (по данным рентгенологического исследования), развитие дыхательной недостаточности, нарастание системной воспалительной реакции. В подобной ситуации сохраняется вероятность неадекватного АБП и наличие синдромно-сходного с пневмонией заболевания (лёгочный васкулит и др.). Наряду с этими причинами ухудшения состояния пациента, может рассматриваться вопрос о возможности развития ПЛИА, что требует проведения соответствующих дополнительных исследований (КТ высокого разрешения, БАЛ, динамика количества эозинофилов в крови, иммунологические исследования и др.).

- Ухудшение состояния после временного улучшения и ослабления клинической симптоматики в виде появления новой рентгенологической картины даёт основание заподозрить ПЛИА.

С целью диагностики ПЛИА следует ориентироваться на следующие критерии:

- указание на применение АБП, которые могут вызывать ПЛ;
- исключение других причин имеющихся клинических проявлений;
- клинико-рентгенологическое улучшение после отмены подозреваемого АБП;
- ухудшение клинической симптоматики и отрицательная рентгенологическая динамика после возобновления приёма отменённого АБП;
- результаты дополнительных исследований (цитологическое исследование БАЛ, КТ лёгких высокого разрешения, эозинофилия крови, реакция бласттрансформации лимфоцитов под влиянием подозреваемого АБП, морфологическая картина лёгочного биоптата).

Заключение

ПЛИА является реальным ятрогенным событием при проведении антибактериальной терапии. Это касается, прежде всего, таких АБП как нитро-

фураны, тетрациклины, цефалоспорины, даптомицин, значительно реже — фторхинолоны и макролиды. Основными морфологическими вариантами ПЛИА являются эозинофильная пневмония, гиперчувствительный пневмонит и некоторые другие. Клинические проявления заболевания являются неспецифичными. Появление новой волны клини-

ческой симптоматики (лихорадка, дыхательная недостаточность, эозинофилия крови), наряду с изменениями рентгенологической картины лёгких, должно настораживать врача в отношении ПЛИА и служить поводом для проведения дополнительных исследований, отмены подозреваемого АБП, а в ряде случаев — назначения глюкокортикоидов.

ЛИТЕРАТУРА

- Camus P., Bonniaud P., Fanton A., Camus C., Baudaun N., Foucher P. Drug-induced and iatrogenic lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25 (3): 479—519.
- Flieder D., Travis W. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 37—45.
- Camus P., Kudoh S., Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. *Br J Cancer* 2004; 91: Suppl 2: S18—23.
- Kubo K., Azuma A., Kanazawa M. et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respiratory Investigation*, 2013; 51 (4): 260—277.
- Зырянов С.К., Галева Ж.А., Белоусов Ю.Б. Пробиотики, пребиотики и антибиотик-ассоциированная диарея: правда и мифы. Практическая пульмонология. 2015; 2: 38—40. / Zyrjanov S.K., Galeeva Zh.A., Belousov Ju.B. Probiotiki, prebiotiki i antibiotik-associrovannaja diareja: pravda i mify. *Prakticheskaja pul'monologija*. 2015; 2: 38—40. [in Russian]
- Стуров Н.В. Сравнительный анализ эффективности методов выявления неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства в Российской Федерации в современных условиях. Автореф. дисс.канд. М.: 2009. / Sturov N.V. Sravnitel'nyj analiz jeffektivnosti metodov vyjavlenija neblagoprijatnykh pobochnykh reakcij na lekarstvennye sredstva v Rossijskoj Federacii v sovremennykh uslovjakh. Avtoref. diss.kand. М.: 2009. [in Russian]
- Fiengenber D.S., Weiss H., Kirshman H. Migratory Pneumonia With Eosinophilia Associated With Sulfonamide. *Arch Intern Med*. 1967; 120 (1): 85—89.
- Klinghoffer J.F. Löffler's syndrome following use of vaginal cream. *Ann Intern Med* 1954; 40: 343.
- Feinmann L. Drug-induced lung disease: pulmonary eosinophilia and sulphonamides. *Proc R Soc Med* 1975; 68: 20—22.
- Löffler W. Zur Differential-Diagnose der Lungenfiltrierungen. I. Frühfiltrate unter besonderer Berücksichtigung der Rückbildungszeiten. *Beiträge zum Klinik der Tuberkulose* 1932; 79: 338—367.
- Dreis D.F., Winterbauer R.H., Van Norman G.A. et al. Cephalosporin-induced interstitial pneumonitis. *Chest* 1984; 86 (1): 138—140.
- Cleverley J.R., Sreaton N.J., Hiorns M.P. et al. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol* 2002; 57 (4): 292—299.
- Israel H.L., Diamond P. Recurrent pulmonary infiltration and pleural effusion due to nitrofurantoin sensitivity. *N Engl J Med* 1962; 266: 1024—1026.
- Holmberg L., Boman G., Böttiger L.E. et al. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980; 69 (5): 733—738.
- Hooper D.C. Urinary tract agents: nitrofurantoin and methenamine. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005; 423—428.
- Sovijarvi A.R.A., Lemola M., Stenius B., Idanpaan-Heikkilä J. Nitrofurantoin induced acute, subacute and chronic pulmonary reactions. A report of 66 cases. *Scand J Resp Dis* 1977; 58: 41—50.
- Lopez M., Salvaggio J.E. Eosinophilic pneumonias. *Immunol Allergy Clin North Am* 1992; 12: 349—363.
- Bhullar S., Lele S.M., Kraman S. Severe nitrofurantoin lung disease resolving without the use of steroids. *J Postgrad Med* 2007; 53: 111—113.
- Williams E.M., Triller D.M. Recurrent acute nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 713—718.
- Martins R.R., Marchiori E., Viana S.L. et al. Chronic eosinophilic pneumonia secondary to long-term use of nitrofurantoin: high-resolution computed tomography findings. *J Bras Pneumol* 2008; 34: 181—184.
- Spry C.J.F. Eosinophilia and allergic reactions to drugs. *Clinics in Haematology* 1980; 9: 521—534.
- Lopez M., Salvaggio J.E. Eosinophilic pneumonias. *Immunol Allergy Clin North Am* 1992; 12: 349—363.
- Drugs that may injure the respiratory system. *Pneumotox On Line*. <http://www.pneumotox.com/index.php?fich=drugs&en&nf=>
- Martin W.J. II. Nitrofurantoin: potential direct and indirect mechanisms of lung injury. *Chest*. 1983; 83: Suppl 5: S1S—S2S.
- Ho D., Tashkin D.P., Bein M.F., Sharma O. Pulmonary infiltrates with eosinophilia associated with tetracycline. *Chest* 1979; 76: 33—36.
- Robles D.T., Leonard J.L., Compton N. et al. Severe drug hypersensitivity reaction in a young woman treated with doxycycline. *Dermatology* 2008; 217 (1): 23—26.
- Sitbon O., Bidel N., Dussopt C., Azarian R., Braud M.L., Lebargy F. et al. Minocycline pneumonitis and eosinophilia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1633—1640.
- Dykhuizen R.S., Zaidi A.M., Godden D.J., Jegarajah S., Legge J.S. Minocycline and pulmonary eosinophilia. *BMJ* 1995; 310: 1520—1521.
- Liegeon M.N., De Blay F., Jaeger A., Pauli G. A cause of respiratory distress: eosinophilic pneumopathy due to minocycline. *Rev Mal Respir* 1996; 13 (5): 517—519.
- Ono E., Miyazaki E., Matsuno O. et al. Minocycline-induced acute eosinophilic pneumonia: controversial results of lymphocyte stimulation test and re-challenge test. *Intern Med* 2007; 46 (9): 593—595.
- Shimizu T., Shimizu N., Kinebuchi S. et al. Case of acute eosinophilic pneumonia probably induced by minocycline. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2008; 46 (2): 136—140.
- Rosen E. Eosinophilic pneumonia induced by minocycline. *Harefuah* 2000; 139 (11—12): 438—440, 494.
- Hung S.W. Minocycline-induced acute eosinophilic pneumonia: A case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep* 2015; 30: 15: 110—114.
- Kondo H., Fujita J., Inoue T. et al. Minocycline-induced pneumonitis presenting as multiple ring-shaped opacities on chest CT, pathologically diagnosed bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2001; 39 (3): 215—219.
- Bando T., Fujimura M., Noda Y. et al. Minocycline-induced pneumonitis with bilateral hilar lymphadenopathy and pleural effusion. *Intern Med* 1994; 33 (3): 177—179.
- Bentur L., Bar-Kana Y., Livni E. et al. Severe minocycline-induced eosinophilic pneumonia: extrapulmonary manifestations and the use of in vitro immunoassays. *Ann Pharmacother* 1997; 31 (6): 733—735.
- Hidalgo C.F.J., de Andrés M.S., Ramallal Jiménez de Llano M. et al. Minocycline-induced pleurocarditis and eosinophilic pneumonia: è propos of a case. *Farm Hosp* 2005; 29 (2): 145—147.
- Osanaï S., Fukuzawa J., Akiba Y. et al. Minocycline-induced pneumonia and pleurisy — a case report. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992; 30 (2): 322—327.
- Nakano K., Gemma H., Ono T. et al. A case of minocycline-induced eosinophilic pneumonia presenting with multiple white eosinophilic plaques in the tracheobronchial mucosa. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2001; 39 (1): 24—29.
- Dreis D.F., Winterbauer R.H., Van Norman G.A. et al. Cephalosporin-induced interstitial pneumonitis. *Chest*. 1984 Jul; 86 (1): 138—140.
- Smith J.H., Weinstein V.F. Cephalixin associated pulmonary infiltration with circulating eosinophilia. *BMJ* 1987; 294: 776.
- Felman R.H., Sutherland D.B., Conklin J.L., Mitros F.A. Eosinophilic cholecystitis, appendiceal inflammation, pericarditis, and cephalosporin-associated eosinophilia. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 418—422.
- Akcam F.Z., Aygun F.O., Akkaya V.B. DRESS like severe drug rash with eosinophilia, atypical lymphocytosis and fever secondary to ceftriaxone. *J Infect* 2006; 53 (2): e51—53.
- Desai K.R., Burdette S.D., Polenakovik H.M., et al. Ceftaroline-induced eosinophilic pneumonia. *Pharmacotherapy* 2013; 33 (7): e166—169.
- Griffiths C.L., Gutierrez K.C., Pitt R.D., Lovell R.D. Eosinophilic pneumonia induced by ceftaroline. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71 (5): 403—406.
- Polenakovik H.M., Pleiman C.M. Ceftaroline for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: case series and review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42 (5): 450—455.
- Suzuki K., Inagaki T., Adachi S., Matsuura T., Yamamoto T. A case of ceftazidime-induced pneumonitis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31: 512—516.
- Suzuki K., Yamamoto K., Kishimoto A., Hayakawa T., Yamamoto T. A case of ceftizoxime-induced pneumonitis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1985; 23: 1357—1361.

49. Patel A.M., Ryu J.H., Reed C.E. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 661—670.
50. Selman M., Pardo A., King T.E. Jr. Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (4): 314—324.
51. Sánchez-Sancho F., Perez-Inestrosa E., Suau R., Montañez M.I., Mayorga C., Torres M.J., et al. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants. *J Mol Recognit* 2003; 16 (3): 148—156.
52. Lee S.H., Kim M., Lee K. et al. Hypersensitivity pneumonitis caused by cephalosporins with identical R1 side chains. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7 (5): 518—522.
53. Suzuki K., Inagaki T., Adachi S. et al. A case of ceftazidime-induced pneumonitis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31 (4): 512—516.
54. Campi P., Pichler W.J. Quinolone hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3 (4): 275—281.
55. Jammalamadaka D., Zhang H., Sandur S. Pulmonary Toxicity with Fluoroquinolones. *The Internet Journal of Pulmonary Medicine* 2008; 11 (2): 10—12.
56. Steiger D., Bubendorf L., Oberholzer M. et al. Ciprofloxacin-induced acute interstitial pneumonitis. *Eur Respir J* 2004; 23 (1): 172—174.
57. Pérez-Castrillón J.L., Jiménez-García R., Martín-Escudero J.C., Velasco C. Roxithromycin-induced eosinophilic pneumonia. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (11): 1808—1809.
58. Hayes D. Jr., Anstead M.I., Kuhn R.J. Eosinophilic pneumonia induced by daptomycin. *J Infect* 2007; 54 (4): e211—213.
59. Cobb E., Kimbrough R.C., Nugent K.M., Phy M.P. Organizing pneumonia and pulmonary eosinophilic infiltration associated with daptomycin. *Ann. Pharmacother* 2007; 41 (4): 696—701.
60. Miller B.A., Gray A., Leblanc T.W. et al. Acute eosinophilic pneumonia secondary to daptomycin: a report of three cases. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (11): e63—68.
61. Kalogeropoulos A., Tsiodras S., Loverdos D. et al. Eosinophilic pneumonia associated with daptomycin: a case report and a review of the literature. *J Med Case Rep* 2011; 5: 13.
62. Rether C., Conen A., Grossenbacher M., Albrich W.C. A rare cause of pulmonary infiltrates one should be aware of: a case of daptomycin-induced acute eosinophilic pneumonia. *Infection* 2011; 39 (6): 583—585.
63. Kim P.W., Sorbello A.F., Wassel R.T. et al. Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports. *Drug Saf* 2012; 35 (6): 447—457.
64. Rajagopal A., Mintz E., Reese L. Daptomycin-induced eosinophilic pneumonia without peripheral eosinophilia. *Chest* 2014; 146: 164A.
65. Phillips J., Cardile A.P., Patterson T.F., Lewis J.S. 2nd. Daptomycin-induced acute eosinophilic pneumonia: analysis of the current data and illustrative case reports. *Scand J Infect Dis* 2013; 45 (10): 804—808.
66. Lal Y., Assimacopoulos A.P. Two cases of daptomycin-induced eosinophilic pneumonia and chronic pneumonitis. *Clin Infect Di.* 2010; 50 (5): 737—740.
67. Azuma A., Kudoh S. High prevalence of drug-induced pneumonia in Japan. *JMAJ* 2007; 50 (5): 405—411.
68. Milosavljevic T., Ivkovic A., Radovanovic Z. Interstitial lung disease induced by antibiotics. MDCT with perfusion, MRI with DWI and MDCT guided lung biopsy. *European Respiratory Journal Sep* 2013; 42: Suppl 57: 3026.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дворецкий Леонид Иванович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Суворова Маргарита Петровна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Яковлев Сергей Владимирович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва