

## Осложненная внебольничная пневмония у ребенка, вызванная полирезистентным *Streptococcus pneumoniae*: особенности течения, анализ ошибок

Р.Н. Мамлеев

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань; ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республика Татарстан, Казань, Россия

## Complicated community-acquired pneumonia in a child caused by multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: features of disease course, error analysis

R.N. Mamleev

Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Осложненное течение пневмоний при неправильно подобранной стартовой антибиотикотерапии встречается с досадным постоянством. По данным ВОЗ, пневмония является причиной смертности 15% детей до 5 лет во всем мире. В последнее время участились летальные исходы и в развитых странах с высоким уровнем медицины. Ошибки в антибактериальной терапии пневмонии на амбулаторном этапе продолжают оставаться серьезной проблемой. Нами представлено клиническое наблюдение осложненной внебольничной пневмонии, вызванной полирезистентным *Streptococcus pneumoniae*. Отмечены клинические особенности течения, проведен анализ ошибок в стартовой терапии.

**Ключевые слова:** дети, внебольничная пневмония, полирезистентный *Streptococcus pneumoniae*, антибиотикотерапия.

**Для цитирования:** Мамлеев Р.Н. Осложненная внебольничная пневмония у ребенка, вызванная полирезистентным *Streptococcus pneumoniae*: особенности течения, анализ ошибок. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 144–148. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-144-148

A complicated course of pneumonia with improperly selected initial antibiotic therapy occurs with unsuccessful constancy. According to World Health Organization, pneumonia is cause of death of 15% children under the age of 5 years around the world. In recent years, deaths have also increased in developed countries with a high level of medicine. Errors in antibiotic therapy of pneumonia in the outpatient treatment stage are still a serious problem. We present a clinical observation of complicated community-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clinical features of the course are marked, errors in initial treatment are analyzed.

**Key words:** children, community-acquired pneumonia, multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, antibiotic therapy.

**For citation:** Mamleev R.N. Complicated community-acquired pneumonia in a child caused by multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: features of disease course, error analysis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2017; 62:(5): 144–148 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-144-148

Несмотря на успехи современной антибиотикотерапии, приходится констатировать: осложненное течение пневмоний при неправильно подобранном стартовом антибактериальном препарате встречается с досадным постоянством. По данным ВОЗ, пневмония является причиной смертности 15% детей до 5 лет во всем мире; 920 136 детей до 5 лет умерли от пневмонии в 2015 г. [1]. В последнее время участились летальные исходы и в развитых странах с высоким уровнем медицины [2]. Несмотря на то что возбудители внебольничных пневмоний хорошо известны, чувствительность их к антибиотикам предсказуема [3] и режимы эмпирической терапии разработаны [4], ошибки в антибактериальной терапии на амбулаторном этапе продолжают оставаться серьезной проблемой.

Нами представлено клиническое наблюдение осложненной внебольничной пневмонии у ребенка Ш.,

1 года 9 мес. Заболел остро (повышение температуры до 39,6°C) 6.01.17 г.; в течение первых суток болезни «Скорой помощью» доставлен в городскую детскую больницу. При госпитализации на рентгенограмме органов грудной клетки от 9.01.17 г. (см. рисунок А) отмечено диффузное усиление сосудистого рисунка. В общем анализе крови от 8.01.17 г.: л. –  $7,4 \cdot 10^3$ /мкл, нв. – 96 г/л, эр. –  $3,8 \cdot 10^6$ /мкл, лейкоцитарная формула: п. – 1%, с. – 35%, э. – 1%, мон. – 5%, лимф. – 58%. Получил лечение: интерферон (ректальные свечи), деконгестанты, амикацин (внутримышечно) и кларитромицин (per os).

Уже 12.01.17 г. отмечена тенденция к лейкопении, относительный нейтрофилез, анэозинофилия. 14.01.17 г. на рентгенограмме органов грудной клетки (рисунок Б) – появление инфильтративных изменений в правом легком и паракостального выпота справа. В связи с ухудшением состояния с диагнозом «правосторонняя пневмония, острая, осложненная правосторонним плевритом. ОРВИ (острый ринофарингит). Железодефицитная анемия легкой степени. Лекарственная аллергия на цефтриаксон» пациент переведен в реанимационное отделение Детской республиканской больницы.

© Мамлеев Р.Н., 2017

Адрес для корреспонденции: Мамлеев Раушан Нурувич – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-клинический фармаколог Детской республиканской клинической больницы 420011 г. Казань, Оренбургский тракт, д.140

На момент поступления 14.01.17 г. состояние расценено как тяжелое за счет интоксикации и нарастающей дыхательной недостаточности. Физикальное обследование выявило картину плевропневмонии. В общем анализе крови от 14.01.17 нарастала лейкопения ( $2,4 \times 10^3$ /мкл), относительный нейтрофилез, появился палочкоядерный «сдвиг» (7%), тромбоцитопения ( $77 \times 10^3$ /мкл). В биохимическом анализе отмечено повышение маркеров бактериального воспаления – уровня прокальцитонина (7,81 нг/мл), С-реактивного белка (5,88 мг/дл), также настораживало снижение уровня белка (43,5 г/л) и увеличение уровня аспаратаминотрансаминазы (АСТ 114 Е/л) при нормальном уровне аланинаминотрансаминазы – АЛТ (коэффициент де Ритиса – 7,3). Ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральных полостей выявило выпот (справа не менее 120 см<sup>3</sup>, слева – 9 см<sup>3</sup>). Проведена лечебно-диагностическая плевральная пункция: из правой плевральной полости удалено 210 мл желтоватой опалесцирующей жидкости с хлопьями фибрина.

Учитывая тяжесть состояния и предполагая грамположительную кокковую флору в качестве этиологического агента, был назначен линезолид. Комплекс терапии включал также иммуноглобулин, фамотидин, метоклопрамид, фенотерол/ипратропия бромид в ингаляциях; анестезиологическое пособие – кетамин, трамадол; кислородотерапия; инфузионная терапия; инотропная поддержка дофамином. 15.01.17 по данным рентгенограммы органов грудной клетки (см. рисунок В) и УЗИ плевральной полости было констатировано появление плеврального выпота слева, в связи с чем 16.01.17 под анестезией лидокаином была проведена левосторонняя плевральная пункция (удалено 130 мл) и последующее дренирование плевральной полости (ингаляционная анестезия севораном), добыто еще 60 мл гнойной жидкости, выполнено бактериологическое обследование выпота.

Таким образом, пневмония приобрела «билатеральный» характер. Пастозность конечностей и некоторое снижение диуреза, потребовавшее стимуляции фуросемидом, расценено как следствие гипопротеинемии. Несмотря на это, в целом признаки дыхательной недостаточности не нарастали, состояние пациента стабилизировалось, 17.01.17 осуществлен перевод в гнойное (торакальное) отделение. На 2-е сутки антибиотикотерапии проведена замена линезолида на меропенем, к терапии подключены амброксол и полимальтозный комплекс железа per os, продолжена инфузионная терапия (растворы глюкозы, калия хлорида, магния сульфата, натрия хлорида), иммуноглобулин человеческого нормальный внутримышечно №2, «щелочные» ингаляции и УВЧ на грудную клетку.

На 3-й госпитализации были готовы результаты бактериологического обследования: в посеве плеврального выпота от 15.01.17 выделен *Streptococcus*

*pneumoniae*, чувствительный к левофлоксацину и амоксициллину/клавуланату, резистентный к клиндамицину, азитромицину, пенициллину и оксациллину; возбудитель расценен как полирезистентный (устойчивость к 3 или более классам антибиотиков). Мазок из зева от 15.01.17: выделена *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивая к цефтазидиму и чувствительная к меропенему, имипенему, ципрофлоксацину, амикацину, цефоперазон/сульбактаму. Чуть позже (18.01.17) в мазке из носа также высеялась *Pseudomonas aeruginosa* с аналогичными характеристиками.

С учетом выделения пневмококка как возбудителя 18.01.17 проведена ревизия антибактериальной терапии: меропенем усилен ванкомицином. Проведена инфузия альбумина. В связи с отсутствием должного эффекта и в соответствии с данными антибиотикограммы 23.01.17 меропенем заменен на амоксициллин/клавуланат. 24.01.17 состояние ухудшилось: температурная «свечка», усугубление рентгенологической картины в правой плевральной полости. Ухудшилась также гематологическая картина: увеличение СОЭ (45 мм/ч), рост лейкоцитоза ( $27 \times 10^3$ /мкл), снижение показателей «красной крови» (эр. –  $2,94 \times 10^6$ /мкл, нв – 73 г/л), в лейкоформуле – рост нейтрофилеза, нарастание палочкоядерного сдвига, анэозинофилия, тромбоцитоз ( $575 \times 10^3$ /мкл). Уровень С-реактивного белка повысился до 15 мг/дл. Проведено дренирование плевральной полости справа, переливание эритроцитной массы, увеличены дозы ванкомицина и амоксициллин/клавуланата.

29.01.17 консилиум констатировал: «Несмотря на то, что пациент получает ванкомицин и амоксициллин/клавуланат, не удается взять под контроль очаг инфекции». На консилиуме проведена ревизия антибиотикотерапии; было сделано два важных вывода: 1) первоначальная положительная динамика отмечалась именно на введение линезолида; 2) преждевременная его отмена и замена на меропенем привела ко «второй волне» заболевания и в конечном счете к необходимости возобновления курса линезолида. Ванкомицин был заменен линезолидом, в ближайшие дни отмечена положительная динамика. Присоединение рвоты, учащение стула было расценено как реакция на амоксициллин/клавуланат, в связи с чем препарат был отменен, назначен пробиотик.

В мазке из зева от 7.02.17 продолжал выделяться *Pseudomonas aeruginosa* (умеренный рост) с прежними микробиологическими характеристиками, а также наблюдался массивный рост *Klebsiella pneumoniae* и *Candida albicans*. Высев грамтрицательных микробов из верхних дыхательных путей был расценен как контаминация внутрибольничной флорой, однако высев грибов в условиях «предлеченности» антибиотиками и иммунокомпрометации пациента потребовал назначения курса флюконазола, несмотря на отсутствие высева *Candida* из стерильных в норме локусов.

Учитывая устойчивое клиническое улучшение, после двух недельного курса линезолида проведена деэскалация — переход на ампициллин/сульбактам. На этом фоне отмечалась интеркуррентная вирусная (предположительно, ротавирусная) кишечная инфекция с угрозой эксикоза, что потребовало усиления оральной регидратации и инфузионной терапии.

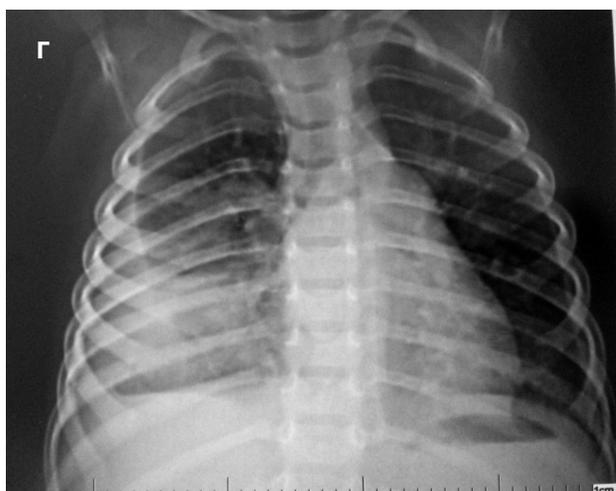
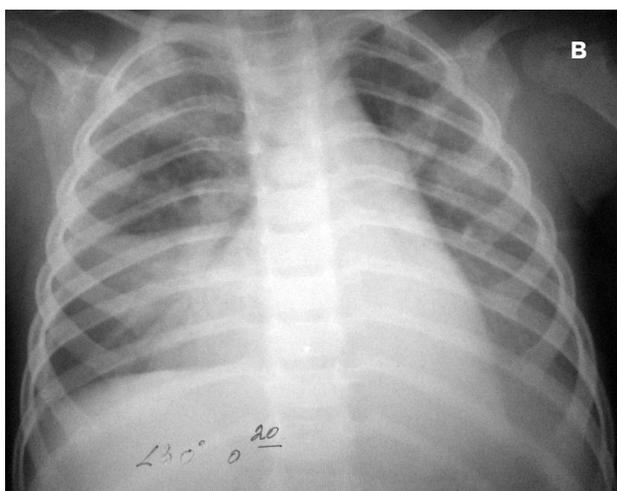
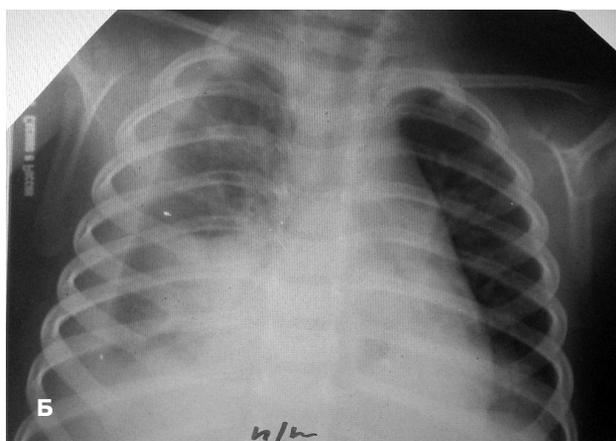
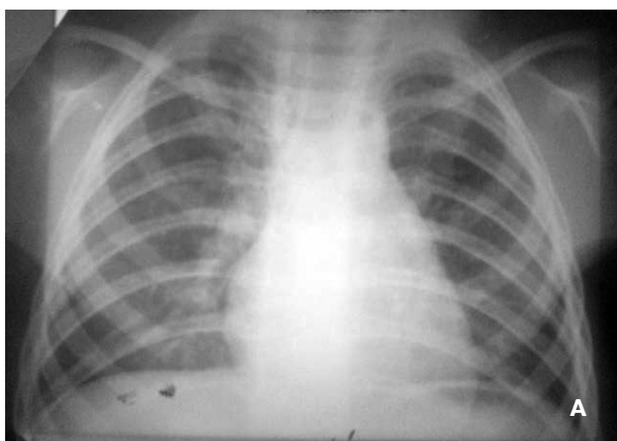
По рентгенограмме органов грудной клетки от 4.03.17 г. (см. рисунок Г) можно было судить о значительном улучшении, однако в правой плевральной полости изменения сохранялись. В гемограмме от 5.03.17: л. —  $8,87 \times 10^3$ /мкл, эр. —  $4,41 \times 10^6$ /мкл, нв. — 114 г/л, тромб. —  $411 \times 10^3$ /мкл, лейкоформула: п. нейтрофилы — 1%, с. — 27%, э. — 4%, мон. — 6%, лимф. — 62%. В целом отмечалось клиническое улучшение: купировалась лихорадка, нормализовались гематологические показатели (снижение лейкоцитоза, нейтрофилеза, увеличение количества эритроцитов и тромбоцитов, исчезновение палочкоядерного сдвига, появление эозинофилов) и уровень С-реак-

тивного белка (0,89 мг/дл). В связи с тем что морфологические и рентгенологические изменения в нижних дыхательных путях могут сохраняться достаточно длительное время после бактериологической эрадикации и в связи с угрозой инфицирования госпитальными штаммами (в мазке из зева по-прежнему отмечался умеренный рост синегнойной палочки) и трансформации пневмонии в нозокомиальную, принято решение о выписке ребенка под наблюдение участкового педиатра. Последующие контрольные визиты (через 1 и 2 мес) с подробным физикальным обследованием и рентгенологическим контролем подтвердили правильность принятого решения.

**Обсуждение и заключение**

Ретроспективно оценивая приведенное клиническое наблюдение, необходимо обсудить ряд аспектов:

1. Первой ошибкой, запустившей каскад «респираторной катастрофы», стал неправильный выбор препарата для стартовой антибиотикотерапии.



**Рисунок. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка Ш.**

А — от 9.01.17 г.;  
 Б — от 14.01.17 г.;  
 В — от 15.01.17 г.;  
 Г — от 04.03.17 г.

Объяснения в тексте (собственные данные).

**Figure. Chest X-ray of the child Sh.**

А — 9.01.17 г.;  
 Б — 14.01.17;  
 В — 15.01.17;  
 Г — 04.03.17.

Explanations are in the text (own data).

Большую роль в этом сыграло наличие аллергической реакции на цефтриаксон в анамнезе. Очевидно, врач расценил ее как «аллергию на все β-лактамы» и не стал назначать амоксициллин, являющийся «золотым стандартом» для лечения внебольничной пневмонии на этапе неосложненного течения [3]. Тем не менее перекрестная аллергическая реакция на пенициллины при известной аллергии на цефалоспорины (и наоборот) возможна примерно в 10% назначений [5] и при неанафилактической реакции на цефтриаксон амоксициллин остается стартовым препаратом.

2. Сознательно сузив спектр возможных антибиотиков, находясь в плену концепции «аллергии на все β-лактамы», врач остановил свой выбор на не-β-лактамных препаратах: амикацине и кларитромицине. Для эмпирической терапии внебольничной респираторной инфекции в выборе стартового препарата важным моментом является предположение о наиболее вероятном в данной клинической ситуации патогене: таковым является *Streptococcus pneumoniae*. Во всем мире наблюдается тенденция к росту устойчивости пневмококков к макролидам, особенно к кларитромицину [6], что и подтвердилось последующей антибиотикограммой у пациента. Однако гораздо более серьезной ошибкой стало назначение амикацина: пневмококк, как наиболее «актуальный» внебольничный респираторный патоген, имеет природную устойчивость к аминогликозидам! Аминогликозиды (и прежде всего гентамицин) сыграли переломную роль в разгаре «стафилококковой чумы» в 70–80-х годах 20-го столетия, чем и заслужили репутацию «сильных антибиотиков» [7], но в настоящее время следует признать как аксиому – эта группа антибиотиков не должна назначаться в качестве «старта» при внебольничной этиологии пневмонии! В нашей ситуации неадекватная стартовая терапия означала отсутствие контроля над очагом инфекции, результатом чего и стало осложненное течение легочной инфекции.

3. Следует более критично оценивать преморбидное состояние в дебюте пневмонии. Если учесть высокую лихорадку уже в 1-й день болезни, изолированный подъем уровня АСТ, синдром миелодепрессии, необъяснимый проводимой фармакотерапией, можно было с высокой вероятностью предположить пандемический грипп А/Н1N1, что у непривитого от гриппа пациента, как правило, предвещает осложненный «сценарий» течения пневмонии. Возможно, рано начатое лечение осельтамивиром могло бы предотвратить бактериальную суперинфекцию [8].

4. Первый курс линезолида (с учетом положительной динамики) следовало пролонгировать до получения результатов бактериологического исследования с последующей ревизией антибиотикотерапии. Преждевременная его отмена и переход на другой препарат вызвали потерю контроля над очагом инфекции.

5. Контаминация верхних дыхательных путей нозокомиальной флорой (синегнойная палочка, клебсиелла) оставалась для нас «дамокловым мечом» на протяжении всей госпитализации. Угроза внутрибольничного заражения грамотрицательной флорой и трансформации пневмонии в нозокомиальную диктует более жесткую политику инфекционного контроля в стационаре.

6. Значение пневмококка в развитии респираторных инфекций трудно переоценить, несмотря на первоначальное впечатление о снижении его этиологической значимости и недооценку его адаптационных и эволюционных возможностей [2]. Проблема пенициллинрезистентности в РФ не является столь актуальной, как в западных странах, однако имеются прогностически неблагоприятные тенденции роста резистентности [6], особенно в Москве и Санкт-Петербурге. Высев «пенициллинрезистентных» или «полирезистентных» *Streptococcus pneumoniae* следует признать тревожным «симптомом»: наше здравоохранение не готово к подобному сценарию течения респираторных бактериальных инфекций, как было не готово здравоохранение западных стран к эпидемии «испанского клона» *Streptococcus pneumoniae* (в Европе и США). Известно, что *Streptococcus pneumoniae* (как и все стрептококки) не образует β-лактамаз: резистентность к β-лактамам обусловлена модификацией пенициллинсвязывающего белка у мутантных штаммов. Распространенность пенициллинрезистентных штаммов вариабельна, но имеет тенденцию к росту: в США количество штаммов пневмококков, резистентных к пенициллину, составляет 21,2%, в Японии – 44,5%, в Испании – 22,9%, в России – не более 11% [6]. Проблемой становится также растущая устойчивость к другим антибактериальным препаратам – полирезистентность у пневмококков (устойчивость к 3 и более классам препаратов) достигает 14,5%. Однако если высокая резистентность к тетрациклину и ко-тримоксазолу (27 и 40% штаммов соответственно) не является «барометром», то уже упоминавшаяся тенденция роста устойчивости пневмококков к макролидам (в России выделяется 7,3% штаммов пневмококков, нечувствительных к азитромицину и кларитромицину) не может не настораживать: являясь препаратами выбора при аллергии к β-лактамам, они могут стать неэффективными «стартовыми» антибиотиками! В нашем наблюдении антибиотикограмма продемонстрировала еще один неблагоприятный тренд: резистентность пневмококка к клиндамицину и азитромицину означает так называемый MLSB-фенотип резистентности, обусловленный метилированием участка связывания 50S субъединицы рибосомы (ферменты метилазы, кодируются *erm*-генами); такие штаммы устойчивы ко всем макролидам (в том числе к 16-членным) и линкозамидам. До последнего времени не выявлено резистентности к левофлоксацину, ванкомицину и линезолиду [6], но, в отличие от США,

в России «детский возраст» служит противопоказанием к назначению левофлоксацина, а ванкомицин — препарат с «неудобной фармакокинетикой», и одним из его существенных недостатков является плохое проникновение в ткани и создание низких (по сравнению с плазменными), нередко субоптимальных, концентраций в воспаленных органах. Линезолид является препаратом предпочтения при осложненном течении пневмоний, вызванных грамположительными

кокками (в том числе метициллинрезистентными стафилококками, стафилококками с промежуточной резистентностью к ванкомицину, пенициллинрезистентными пневмококками), поскольку хорошо проникает в легочную паренхиму и плевральные полости, создает в них бактерицидные концентрации, предотвращает прогрессирование пневмонического процесса и легочные осложнения, обеспечивает более быструю эрадикацию возбудителя [9].

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пневмония. Информационный бюллетень. ВОЗ, 2016; ноябрь: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> (ссылка активна на 31.07.2017). [Pneumonia. News bulletin. WHO, 2016; November: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/> (the link is active on 31.07.2017). (in Russ)]
2. Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. МАКМАХ 2010; 128. [Kozlov R.S. Pneumococci: lessons from the past — a view into the future. IACMAC 2010; 128. (in Russ)]
3. Интервью с д.м.н., заслуженным деятелем науки РФ Таточенко В.К. Вестник практического врача 2013; 1 (3): 2–5. [An interview with the M.D., Honored Scientist of the Russian Federation Tatokhenko V.K. Vestnik prakticheskogo vracha 2013; 1 (3): 2–5. (in Russ)]
4. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Российские практические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. М: Издательство Престо 2014; 121. [Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. Russian practical recommendations. S.V. Yakovlev, S.V. Sidorenko, V.V. Rafal'skij, T.V. Spichak (eds). M: Presto 2014; 121. (in Russ)]
5. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. Fourth Edition, Sanford Guide, USA 2010; 89.
6. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. и Группа исследователей проекта «ПеГАС». Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2010; 12 (4): 329–341. [Kozlov R.S., Sivaya O.V., Krechikova O.I., Ivanchik N.V. and the PEGAS Project Researchers Group. Dynamics of resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antibiotics in Russia for the period 1999–2009. (Results of a multicenter prospective study of Pegasus). Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya 2010; 12 (4): 329–341. (in Russ)]
7. Галкина М.В., Могучий А.М., Токвель Т.Д. Роль патогенного стафилококка при вирусных респираторных заболеваниях у детей. Педиатрия 1980; 9: 20–22. [Galkina M.V., Moguchii A.M., Tokvel T.D. The role of pathogenic staphylococcus in children with respiratory diseases in children. Peditriya 1980; 9: 20–22. (in Russ)]
8. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1) 2009 influenza and other influenza viruses. [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf) (the link is active on 31.07.2017).
9. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М: Оригинал-макет 2015; 64. [Community-acquired pneumonia in children. Clinical recommendations. Moscow: Original-layout 2015; 64. (in Russ)]

Поступила 15.08.17

Received on 2017.08.15

### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.