

# Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии

Р.С.Козлов – д-р мед. наук, проф., дир. НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России

Т.А.Завалко – канд. мед. наук, зав. оториноларингологическим отд-нием ГБУЗ СО Самарская медико-санитарная часть №1 Промышленного района

В.В.Кулагина – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

В.И.Купаев – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины ИПО ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

А.В.Лямин – канд. мед. наук, ст. преп. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

А.П.Мирошниченко – канд. мед. наук, доц., зав. каф. оториноларингологии им. акад. И.Б.Солдатова ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

О.В.Мищенко – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ИПО ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

М.И.Седых – канд. мед. наук, доц. каф. клинической медицины НОУ ВПО Медицинский институт «РЕАВИЗ», Самара

И.Л.Соловьева – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет

В.В.Стадлер – канд. мед. наук, доц. каф. реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

Н.И.Танаева – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

С.Ф.Фищенко – зав. пульмонологическим отд-нием №2 ГБУЗ СО Самарская городская больница №4

В настоящее время антимикробная терапия инфекционных заболеваний существенно осложняется резистентностью возбудителей к антибактериальным препаратам. Сложившаяся ситуация имеет большое социально-экономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. При неэффективности стартовой терапии клиницисты вынуждены использовать альтернативные антибактериальные препараты, которые часто характеризуются более высокой стоимостью и худшим профилем безопасности. В связи с этим с каждым годом все более актуальным становится рациональное использование имеющихся антимикробных препаратов с учетом спектра их активности и профиля антибиотикорезистентности основных патогенов. Любые мифы о снижении эффективности и безопасности классических антибактериальных препаратов могут нанести непоправимый вред практическому здравоохранению, поскольку политика рациональной антибактериальной терапии затрагивает практически все области современной медицины, включая терапию, пульмонологию, педиатрию, оториноларингологию, микробиологию, клиническую фармакологию и пр.

2 октября 2014 г. в Самаре под эгидой Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) состоялся Саммит специалистов по антимикробной терапии, прошедший под лозунгом «Меньше слов, больше дела!».

Основной темой заседания стало обсуждение целого ряда вопросов, касающихся распространенности бактериальных инфекций, трудностей микробиологической диагностики, текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования разных классов антибактериальных препаратов при лечении внебольничных инфекций дыхательных путей как на амбулаторном этапе, так и в стационаре.

Рассматривались и вопросы разумного разделения ответственности врача и пациента при назначении антимикробных препаратов. В связи с этим не осталась без внимания и такая важная тема, как нежелательные явления при применении лекарственных средств. Участники саммита обменялись мнениями в

отношении эффективности и безопасности разных оригинальных и генерических антибактериальных препаратов.

Подробно были рассмотрены вопросы эмпирической монотерапии и комбинированной терапии бактериальных инфекций на амбулаторном и госпитальном этапе. В процессе дискуссии обсуждались критерии для выбора и назначения  $\beta$ -лактамов, макролидов или фторхинолонов при лечении инфекций дыхательных путей. Всеми участниками была подчеркнута важность обучения врачей-терапевтов и врачей общей практики основам рационального выбора и назначения антимикробных препаратов.

Профессор Р.С.Козлов выступил с сообщением на тему антибиотикорезистентности основных респираторных патогенов и безопасности применения антимикробных препаратов. В его докладе было подчеркнуто, что для применения в амбулаторной практике у врачей были и остаются 3 основных класса антимикробных препаратов –  $\beta$ -лактамы, макролиды и фторхинолоны. К сожалению, за последнее десятилетие перечисленные группы антибиотиков не пополнились новыми препаратами. Однако большинство широко используемых представителей каждой из указанных групп сохраняют свою активность в отношении большинства патогенов, вызывающих инфекции во внебольничных условиях.

Общеизвестной проблемой является рост устойчивости пневмококков к пенициллину и макролидам. Так, в США от 28 до 35% штаммов пневмококка являются резистентными к макролидам, а наибольшая распространенность штаммов пневмококка, резистентных к макролидам, характерна для азиатского региона.

В России состояние резистентности основных респираторных патогенов в 1999–2009 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПеГАС I, II и III. Частота выделения пневмококков, не чувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 11%. Также остается невысокой резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам: частота выявления штаммов, не чувствительных к кларитромицину и азитромицину, составляет 7,3%, к спирамицину – 6,3%.

По данным проспективных исследований, частота штаммов *Streptococcus pyogenes*, не чувствительных к кларитромицину, в России не превышает 0,6%. Что касается *Haemophilus influenzae*, то, по российским данным, наиболее высокая частота устойчивости отмечается к ко-тримоксазолу (24,1%). Нечувствительность к амоксициллину составляет не более 1,2%. Не выявлено штаммов, резистентных к цефтриаксону, азитромицину и кларитромицину. *Moraxella catarrhalis* в большинстве случаев продуцирует β-лактамазы, что диктует необходимость использования защищенных пенициллинов, современных макролидов или респираторных фторхинолонов.

В лечении респираторных инфекций наибольшее значение среди группы макролидов принадлежит «новым макролидам». Типичный представитель этой группы – кларитромицин – активен в отношении большинства актуальных возбудителей, вызывающих бактериальный тонзиллофарингит, острый средний отит и риносинусит. В многочисленных сравнительных исследованиях он показал высокую клиническую и бактериологическую эффективность, сопоставимую с амоксициллином/клавуланатом, цефалоспоридами и фторхинолонами.

Эффективность кларитромицина при лечении инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких и при внебольничной пневмонии (ВП) продемонстрирована в большом количестве клинических исследований. Кларитромицин доказал свою эффективность и при лечении госпитализированных пациентов с ВП. Проведенные сравнительные исследования доказали равноценную эффективность комбинированного режима антибактериальной терапии (цефтриаксон + кларитромицин) и монотерапии респираторным фторхинолоном у госпитализированных больных с ВП. При лечении ВП одним из важнейших моментов является то, что раннее назначение комбинации β-лактамов и макролидов позволяет уменьшить летальность у пациентов с тяжелой ВП.

В целом широко используемые в амбулаторной практике современные антимикробные препараты при рациональном применении обладают хорошим профилем безопасности (за исключением хлорамфеникола). Макролидные антибиотики являются одной из самых безопасных групп антимикробных препаратов и хорошо переносятся пациентами. При применении макролидов не отмечено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему, фотосенсибилизации, а ряд нежелательных лекарственных реакций (НЛР), свойственных другим классам антимикробных препаратов, в частности, анафилактические реакции, тяжелые токсико-аллергические синдромы и антибиотикоассоциированная диарея, встречается крайне редко. НЛР при приеме макролидов в подавляющем большинстве случаев представляют собой изменения функции разных органов и систем, являются обратимыми и купируются после завершения терапии макролидами. Благоприятный профиль безопасности позволяет назначать макролиды для лечения разных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, беременных, пациентов пожилого возраста и лиц с сопутствующей патологией.

Профессор Р.С.Козлов отметил, что в последние годы резко возросла поддержка со стороны органов исполнительной и законодательной власти, а также Министерства здравоохранения Российской Федерации, исследований, направленных на сдерживание антибиотикорезистентности. Так, например, Экспертный совет по здравоохранению при Комитете по социальной политике Совета Федерации активно занимается разра-

боткой стратегических направлений по данной проблеме.

Во время дискуссии участники саммита отметили, что в регионе имеются микробиологические лаборатории, обеспечивающие качественную диагностику инфекций. Однако часть из них выдает результаты в течение 10 и более дней, что не всегда удобно на амбулаторном этапе. Одним из возможных вариантов уменьшения сроков диагностики при сохранении приемлемого качества являются централизация микробиологических исследований (проведение исследований на базе крупной центральной лаборатории) и внедрение экспресс-тестов не только в стационарах, но и в первичное звено здравоохранения, в частности, для диагностики стрептококковой, пневмококковой и легионеллезной инфекции. Однако, несмотря на положительные примеры централизации бактериологических исследований, это может негативно отразиться на контроле за нозокомиальными инфекциями, так как при централизации есть риск потерять контакт с госпитальными эпидемиологами и перевести данный пласт работы микробиологических лабораторий в формальность. С другой стороны, централизация микробиологической диагностики на амбулаторном этапе является разумным решением «микробиологического хаоса» в этом разделе работы. Возможно, качество мониторинга за возбудителями нозокомиальной инфекции было бы выше, если бы врачи-микробиологи получили документ, в котором четко были бы прописаны все действия по его осуществлению, что позволило бы сократить лишнюю работу, с одной стороны, а с другой – стандартизировать данное направление. Кроме того, участники саммита выразили желание создать инициативную группу по разработке современных методических указаний по микробиологическим исследованиям клинического материала, которые бы отменили действие приказа №535, устаревшего по целому ряду показателей с обязательным предоставлением врачам-бактериологам возможности участия на официальном уровне в принятии решения о клинической значимости выделенных микроорганизмов.

Все участники единодушны: для оценки текущей ситуации с антибиотикорезистентностью в регионах необходим регулярный микробиологический мониторинг. Такой мониторинг уже проводится в стационарах, например, в Самарской областной клинической больнице, но нужно стремиться к проведению широкомасштабных и регулярных исследований. Профессор Р.С.Козлов отметил, что в НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО Смоленская ГМА Минздрава России начата реализация проекта по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием облачных технологий, одним из компонентов которого является карта антибиотикорезистентности в разных регионах России в режиме реального времени. Для этого будет выбран целый ряд локальных микробиологических лабораторий в регионах. Один из главных критериев выбора – регулярный контроль работы лабораторий за счет системы внешней оценки качества. Реализация этого проекта позволит получать перспективные данные об антибиотикорезистентности в очень короткие сроки.

При обсуждении перспектив использования разных классов антибактериальных препаратов в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей участники саммита отметили, что в современных условиях при лечении респираторных инфекций как в стационаре, так и в амбулаторных условиях современные макролиды используются наряду с аминопенициллинами. У пациентов с тяжелым течением ВП в качестве стартовой терапии предпочтение отдается комбинации β-лактама с современным макролидом.

Была затронута и важная тема выбора стартовой антибактериальной терапии респираторных инфекций. Существует мнение, что препаратами выбора при лечении респираторных инфекций должны быть  $\beta$ -лактамы антибиототики (например, пенициллины или цефалоспорины), а современные макролиды и фторхинолоны назначаются только при непереносимости  $\beta$ -лактамов или пациентам с факторами риска/более тяжелым течением заболевания. При этом врачи не всегда уточняют у больного факт предшествующей антибактериальной терапии. Например, если пациент принимал  $\beta$ -лактамы антибиотик в течение предшествующего месяца, в такой ситуации необходимо назначение современного макролида и наоборот. Участники совещания подчеркнули, что тщательный сбор анамнеза с указанием предшествующей антибактериальной терапии в медицинской документации должен стать правилом хорошего тона для всех докторов, занимающихся лечением инфекций.

При обсуждении вопроса разумного разделения ответственности врача и пациента при назначении антимикробных препаратов участники дискуссии отметили, что растет информированность пациентов об инфекционных заболеваниях и методах их лечения, появляются группы пациентов, активно работает организация «Лига защиты прав пациентов», все это накладывает дополнительную ответственность на врача, что в свою очередь создает дополнительный стимул для непрерывного обучения. Доктора единогласно поддержали мысль о том, что лечащий врач в итоге несет ответственность за назначенную антибактериальную терапию. При этом одним из способов уменьшения рисков для доктора является четкое соблюдение актуальной инструкции по медицинскому применению: использование препаратов только по показаниям, соблюдение доз (суточных и курсовых) и длительности лечения.

Участники саммита отметили, что нежелательные явления при применении лекарственных средств становятся неизбежным явлением и должны учитываться при назначении того или иного препарата. Однако прекращение назначения целого класса препаратов из-за мифов о гепато- и кардиотоксичности недопустимо, так как это может привести к избыточному потреблению оставшихся классов антибиотиков и росту устойчивости микроорганизмов.

Всеми участниками саммита было отмечено, что, несмотря на то что генерические препараты являются важным инструментом снижения общих затрат здравоохранения, по целому ряду из них отсутствуют адекватные исследования эффективности и безопасности по сравнению с оригинальными препаратами. Существуют исследования в Российской Федерации, показывающие наличие более низких концентраций активных субстанций в ряде «псевдогенериков», что потенциально может приводить не только к снижению эффективности терапии у конкретного пациента, но и к более быстрому росту резистентности к целому классу антибиотиков.

Также была подчеркнута важность обучения врачей-терапевтов и врачей общей практики основам рационального выбора и назначения антимикробных препаратов.

## **Заключение**

Подводя итоги, необходимо отметить, что  $\beta$ -лактамы, современные макролиды и респираторные фторхинолоны сохраняют свое место в лечении внебольничных бактериальных инфекций. Профиль резистентности основных возбудителей амбулаторных инфекций свидетельствует о возможности использования «новых макролидов» в качестве препаратов выбора при лечении данных инфекций. Более чем 20-летний

успешный опыт безопасного применения кларитромицина и доказанная клиническая эффективность позволяют использовать его для терапии разных инфекций у амбулаторных и стационарных пациентов, включая детей, пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующей патологией. Нежелательные побочные реакции при применении современных анти-

микробных препаратов при правильном режиме дозирования и пути введения, а также соблюдении пациентом правил приема, в подавляющем большинстве случаев представляют собой функциональные изменения со стороны разных органов и систем, являются обратимыми и самостоятельно разрешаются после завершения лечения.

## Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии

А.А.Зайцев<sup>1</sup>, Ю.В.Овчинников<sup>2</sup>, Т.В.Кондратьева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГКУ Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н.Бурденко Минобороны России, Москва

<sup>2</sup>Главное военно-медицинское управление Минобороны России, Москва

<sup>3</sup>ФГКУ Окружной военный клинический госпиталь 1586 Минобороны России, Подольск

### Резюме

Публикация посвящена анализу диагностических и прогностических возможностей таких биологических маркеров воспалительного ответа, как С-реактивный белок и прокальцитонин, при внебольничной пневмонии (ВП). Авторами приводится подробный обзор зарубежных и отечественных исследований, посвященных изучению роли биомаркеров при ведении больных с ВП. Представлены результаты собственного клинического исследования, целью которого явилось изучение практических возможностей применения биомаркеров (С-реактивный белок, прокальцитонин) при лечении госпитализированных пациентов с ВП. В исследование были включены 240 больных. Показано, что использование «биомаркер-ориентированной» терапии при ВП характеризуется снижением длительности применения антибиотиков и сопровождается лучшей переносимостью лечения.

**Ключевые слова:** маркеры воспалительного ответа, С-реактивный белок, прокальцитонин, внебольничная пневмония.

### Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia

AAZaytsev, Yu.V.Ovchinnikov, TV.Kondrateva

### Summary

The publication is devoted to the analysis of diagnostic and prognostic capabilities of biological markers of inflammatory response as C-reactive protein and procalcitonin in community-acquired pneumonia (CAP). The author gives a detailed overview of the foreign and domestic research on the role of biomarkers in the management of patients with CAP. The results of our own clinical studies, the aim of which was to study the feasibility of the use of biomarkers (CRP, PCT) in the treatment of hospitalized patients with CAP. The study included 240 patients. It is shown that the use of «biomarker-oriented» treatment for CAP is characterized by a decrease in the duration of antibiotic use and accompanied by the better tolerated treatment.

**Key words:** inflammatory response markers, C-reactive protein, procalcitonin, community-acquired pneumonia.

### Сведения об авторах

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, гл. пульмонолог Минобороны России, нач. пульмонологического отд-ния ФГКУ ГВКГ им. Н.Н.Бурденко Минобороны России. E-mail: a-zaitcev@yandex.ru

Овчинников Юрий Викторович – д-р мед. наук, гл. терапевт Минобороны России

Кондратьева Татьяна Валерьевна – зав. пульмонологическим кабинетом ФГКУ Окружной военный клинический госпиталь 1586 Минобороны России

Воспаление и повреждение тканей индуцируют специфическую реакцию организма, известную как острофазовая реакция. В настоящее время в литературе описаны более 30 острофазовых реагентов, концентрация которых возрастает во время воспалительных процессов. Среди них С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), гаптоглобин, церулоплазмин, фибриноген, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкины (ИЛ)-6, 8 и др. Белки острой фазы воспаления характеризуются неспецифичностью по отношению к первопричине воспаления, но при этом демонстрируют высокую чувствительность концентраций в крови, коррелирующую с тяжестью заболевания, массивностью повреждения, что определяет их диагностическую и прогностическую ценность. Одним из наиболее изученных и широко используемых в клинической практике острофазовых белков является СРБ, очевидные преимущества которого связаны с доступностью его определения, в том числе количественным способом, практически в любом лечебном учреждении. В настоящее же время перспективы ведения больных пневмонией связаны с «новым» биомаркером воспалительного ответа – ПКТ. Анализу практических

возможностей их определения у пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) и посвящена данная статья.

### С-реактивный белок

СРБ, получивший свое название вследствие способности вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков в присутствии ионов кальция, был обнаружен в 1930 г. исследователями W.Tillet и T.Frances именно в сыворотке больных пневмококковой пневмонией [1]. Впоследствии, в 40-х годах прошлого столетия, в процессе изучения СРБ было отмечено повышение его концентрации в острой фазе воспаления при инфекционно-воспалительных заболеваниях разной локализации, а также при травмах, ожогах и в послеоперационном периоде [2], что позволило считать его неспецифическим, но чувствительным белком острой фазы воспалительного ответа. СРБ является  $\alpha_2$ -глобулином, принадлежащим к семейству плазменных белков пентраксинов. В его молекуле содержится 5 одинаковых субъединиц, связанных между собой в кольцевую симметричную структуру [3]. Выработка СРБ гепатоцитами начинается под контролем провоспалительных цитокинов, главным образом