

БЕТА-ЛАКТАМНЫЕ АНТИБИОТИКИ КАК ВЕРОЯТНАЯ ПРИЧИНА ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА*Игорь Михайлович Скипский^{1*}, Николай Владимирович Ефимов²*¹*Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург,*²*Дорожная клиническая больница, г. Санкт-Петербург***Реферат**

Описан случай массивной (верхне- и среднедолевой справа и в базальных сегментах нижней доли слева), клинически атипичной внебольничной пневмонии, «стремительно» рассасывавшейся на фоне лечения бета-лактамами антибиотиками, но осложнившейся острым респираторным дистресс-синдромом, острой дыхательной недостаточностью, инфекционно-токсическим шоком, отёком головного мозга и лёгких, ставшими причиной летального исхода. Патологоанатомически макроскопических признаков пневмонии не обнаружено, гистологически в одном участке нижней доли правого лёгкого в отдельных альвеолах выявлен серозно-лейкоцитарный экссудат. Парадоксальность ситуации (пневмония почти разрешилась, но больной скончался) стала поводом к ретроспективному анализу, который показал, что за предшествовавшие 10 лет было зарегистрировано 27 случаев прогрессирования пневмонии (3,1% от 873 случаев пневмонии), как правило, атипичной, на фоне лечения бета-лактамами антибиотиками, 4 из которых, включая описываемый, завершились летальным исходом, обусловленным острым респираторным дистресс-синдромом. Остальные больные, которым бета-лактамы антибиотиков были заменены на макролиды, выздоровели. Это позволяет предположить способность бета-лактамов антибиотиков соучаствовать в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома или даже быть его причиной.

Ключевые слова: бета-лактамы антибиотиков, острый респираторный дистресс-синдром, атипичная пневмония.

BETA-LACTAM ANTIBIOTICS AS A PROBABLE CAUSE OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

I.M. Skipskiy¹, N.V. Efimov². ¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, ²Road Clinical Hospital, St. Petersburg, Russia. Described was a case of massive (right upper and middle lobe and basal segments of the left lower lobe) clinically atypical pneumonia, «rapidly» resolving during treatment with beta-lactam antibiotics, but complicated by acute respiratory distress syndrome, acute respiratory failure, infectious and toxic shock, cerebral and pulmonary edema that led to a lethal outcome. No macroscopic pathological signs of pneumonia were found, histologically in one of the sections of the lower lobe of right lung in the alveoli some serous-leukocyte exudate was found. The paradox of the situation (pneumonia almost resolved, but the patient died) became the reason to conduct a retrospective analysis, which showed that over the preceding 10 years, there were 27 cases of progressive pneumonia (3.1% of 873 cases of pneumonia), usually atypical during treatment with beta-lactam antibiotics, four of which, including the described one, had a fatal outcome caused by acute respiratory distress syndrome. The remaining patients in whom beta-lactam antibiotics were changed to macrolides, recovered. This suggests the ability of beta-lactam antibiotics to participate in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome, or even be its cause. **Keywords:** beta-lactam antibiotics, acute respiratory distress syndrome, atypical pneumonia.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) может быть связан с разными причинами, среди которых числится и тяжёлая пневмония [1, 7, 10].

В ряде публикаций в качестве синонима ОРДС используют понятие «некардиогенный отёк лёгких» [6], среди возможных причин которого отмечают лекарственное поражение лёгких, в частности под действием приметамина и ко-тримоксазола [сульфаметоксазол + триметоприм] (бисептола) [3].

Однако в списке причин ОРДС лекарственное поражение лёгких (исключая передозировку наркотических средств, используемых не с лечебной целью) отсутствует. Это несоответствие может быть обусловлено, во-первых, значительными трудностями диагностики лекарственного поражения лёгких, особенно острых и развивающихся на фоне других процессов в лёгких, а во-вторых, неполной идентичностью терминов «ОРДС» и «некардиогенный отёк лёгких».

Приводим описание одного клинического

случая, который заставил вновь обратиться к проблеме лекарственного поражения лёгких и вопросу о вероятной роли бета-лактамов антибиотиков (β-ЛА) в развитии ОРДС.

Пациент М. в возрасте 62 лет экстренно госпитализирован 16.03.2009 в 18 ч 11 мин. Заболел 10.03.2009, когда появились слабость, потливость, покашливание, повышение температуры тела до 37,6 °С. Принимал антигриппин, температура тела нормализовалась, но жалобы сохранялись. На 6-й день болезни появились нарастающие одышка и боли в правой половине грудной клетки при дыхании, в связи с чем госпитализирован. В анамнезе: приблизительно на протяжении 2 лет страдает гипертонической болезнью II стадии 2-й степени, корригируемой верапамилом (изоптином). Не курит, алкоголем не злоупотребляет.

При поступлении состояние средней тяжести. Пульс 120 в минуту, ритмичный. Артериальное давление (АД) 180/120 мм рт.ст. Грудная клетка правильной формы. Тоны сердца сохранены. Над верхней долей правого лёгкого перкуторно — притупление, выслушиваются жёсткое дыхание и крепитация. Частота дыхания в по-

Адрес для переписки: skipsky@yandex.ru.



Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки больного М. от 16.03.2009. Пневмоническая инфильтрация верхней и средней долей правого лёгкого с реакцией междолевой плевры и базальных сегментов нижней доли левого лёгкого.

кое 29 в минуту. Живот мягкий, безболезненный.

В анализе крови: эритроциты $4,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 139 г/л, цветовой показатель 0,87, тромбоциты $250 \times 10^9/л$, лейкоциты $19,4 \times 10^9/л$, эозинофилы 4%, нейтрофилы палочкоядерные 7%, сегментоядерные 79%, лимфоциты 8%, моноциты 2%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 48 мм/ч.

На прямой и правой боковой рентгенограммах грудной клетки — затенение верхней и средней долей правого лёгкого с реакцией междолевой плевры и базальных сегментов нижней доли левого лёгкого (рис. 1). Электрокардиография: синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС) 122 в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Предварительный диагноз: «Основной: внебольничная правосторонняя верхне- и среднедолевая, левосторонняя нижнедолевая пневмония. Осложнение: острая дыхательная недостаточность (ОДН) I степени. Сопутствующий: гипертоническая болезнь II стадии».

Срочно проведена внутривенная инфузия 2,0 г цефоперазона (имевшегося в наличии у дежурной службы антибиотика) на 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Через 2,5 ч после инфузии цефоперазона состояние больного резко ухудшилось: стал возбужден, дезориентирован в месте и времени, периодически заторможен. Кожные покровы мраморные, холодные. АД 170/110 мм рт.ст., пульс 98 в минуту, ритмичный. Частота дыхания 29–30 в минуту, дыхание жёсткое, по всем лёгочным полям стали выслушиваться влажные хрипы.

Состояние расценено как ОРДС. Начаты оксигенотерапия и плановое внутривенное инфузионное введение 2 раза в сутки: цефоперазон 1,0 г (исходя из уже сделанного назначения), 2,4% аминофиллин 10,0 мл, 0,4% дексаметазон 1,0 мл, 2% пентоксифиллин 5,0 мл, 1% фуросемид 4,0 мл на поляризующей смеси (200,0 мл). Подкожно

надропарин кальция 0,4 мл 1 раз/сут.

Состояние продолжало ухудшаться: к вечеру 17.03.09 температура тела повысилась до $37,6^{\circ}C$, АД снизилось до 120/80 мм рт.ст., частота дыхания увеличилась до 30–34 в минуту, частота пульса — до 120 в минуту, что было расценено как инфекционно-токсический шок (ИТШ) на фоне ОРДС. В связи с нарастанием ОРДС начата искусственная вентиляция лёгких.

При срочной фибробронхоскопии выявлен двусторонний гнойный эндобронхит, при фиброгастроуденоскопии — острые эрозии антрального отдела желудка, кандидозофагит.

Биохимический анализ крови: концентрация глюкозы $13,1$ ммоль/л, калия — $3,0$ ммоль/л, фибриногена — $10,25$ г/л, прочие показатели в норме. Анализ мочи: удельный вес 1022, белок $0,03$ г/л, глюкоза $70,0$ ммоль/л, лейкоциты 0–1, эритроциты 4–6, эпителий 1–3 в поле зрения. По анализу кислотно-основного состояния венозной крови — субкомпенсированный дыхательный ацидоз: рН $7,265$, pCO_2 $54,6$ мм рт.ст., pO_2 $71,6$ мм рт.ст., H_2CO_3 $24,0$ ммоль/л, АВЕ $(-2,1)$ ммоль/л.

На основании выявленной гипергликемии и глюкозурии эндокринолог диагностировал впервые выявленный сахарный диабет 2-го типа. Начато введение инсулина растворимого (актрапида) в дозе, поддерживающей содержание глюкозы крови в пределах 8–10 ммоль/л.

На 3-и сутки (18.03.09) температура тела вечером повысилась до $38,1^{\circ}C$, АД снизилось до 70/40 мм рт.ст., ЧСС допала до 140 в минуту. Подключена инфузия допамина (дофамина) в дозе 6 мкг/кг в минуту, на фоне чего АД стабилизировалось на уровне 110/70 мм рт.ст., ЧСС — на уровне 100–104 в минуту. В крови уменьшились лейкоцитоз ($12,1 \times 10^{12}/л$) и СОЭ (38 мм/ч), сохранялась эозинофилия (4%).

Рентгенографически: инфильтрация верхней доли правого лёгкого менее выражена; инфильтрации, присутствовавшей в средней доле и нижних отделах левого лёгкого, нет.

На 4-е сутки нарастают явления ОДН и ИТШ. В анализе крови: содержание креатинина $0,155$ ммоль/л, мочевины $16,5$ ммоль/л, глюкозы (дневные колебания) $8,9$ – $4,1$ – $4,4$ – $10,5$ ммоль/л. В посеве секрета бронхов получен рост *Ps. aeruginosa* в количестве 10^7 колониеобразующих единиц.

Консилиумом цефоперазон заменён на меропенем (1,0 г 3 раза/сут), назначены инфузионно флуконазол по 400 мг 1 раз в сутки и плазма антисинегнойная человеческая.

На 5-й день (20.03.09) больной впал в состояние сопора. Пульс 100 в минуту, АД 90/60 мм рт.ст. на фоне инотропной поддержки допамином (дофамином). Лихорадка неправильного типа до $38,5$ – $39,2^{\circ}C$. Выслушиваются влажные хрипы по всем лёгочным полям. Рентгенографически: резкое уменьшение остававшейся инфильтрации в верхней доле правого лёгкого (рис. 2).

На 6-й день (21.03.09) температура тела в 7 ч $38,4^{\circ}C$, в 17 ч $39,7^{\circ}C$, снижение уровня сознания

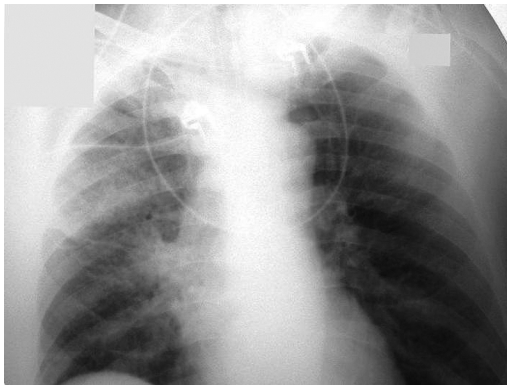


Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки больного М. от 20.03.2009. Значительное уменьшение инфильтрации, сохранявшейся в верхней доле правого лёгкого.

ния до глубокого сопора, появление анизокории (правый зрачок уже левого), объясняемой невропатологом отёком головного мозга. В 2 ч 40 мин 6-х суток (22.03.09) стационарного лечения по монитору — сложные нарушения ритма, быстро сменившиеся асистолией. Реанимационные мероприятия в течение 40 мин без эффекта, констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз (по смертный): «Основной: двусторонняя внебольничная пневмония, тяжёлое течение. Осложнения: ОРДС, ИТШ от 16.03.09, острые эрозии антрального отдела желудка, полиорганная недостаточность (ОДН III степени, сердечно-сосудистая, почечная недостаточность), отёк головного мозга. Сопутствующий: сахарный диабет 2-го типа, впервые выявленный, гипертоническая болезнь II стадии, АГ 2-й степени».

Из текста протокола вскрытия №18 от 23 марта 2009 г.: «...На висцеральной плевре нижней доли правого лёгкого по диафрагмальной поверхности серовато-жёлтые наложения в виде пласта толщиной 0,2 см на протяжении 4×2 см, легко соскабливающиеся лезвием ножа. Лёгкие частично спались при вскрытии грудной клетки, в объёме не увеличены, равномерно воздушны, серовато-красные, с поверхности разреза стекает большое количество пенистой розовой жидкости... В теле и кардиальном отделе желудка единичные поверхностные дефекты слизистой оболочки диаметром от 0,2 до 0,5 см... Борозды головного мозга сглажены, извилины уплощены».

Гистологическое исследование лёгких: «Часть альвеол с утолщением межальвеолярных перегородок из-за отёка, полнокровия сосудов, инфильтрации макрофагами, лимфоцитами, плазмócитами; в просвете альвеол гиалиновые мембраны. Немногочисленные альвеолы и многие бронхи с нейтрофилами, слущенным эпителием и бесструктурным детритом».

Патологоанатомический диагноз: «Основное заболевание: правосторонняя нижнедолевая мелкоочаговая пневмония в стадии разрешения,

правосторонний ограниченный фибринозный плеврит. Осложнения: ОРДС, продлённая искусственная вентиляция лёгких в течение 5 дней, ОДН, острые эрозии желудка, отёк головного мозга и лёгких. Сопутствующие заболевания: сахарный диабет (концентрация глюкозы крови от 4,1 до 19,1 ммоль/л), атеросклероз аорты, артерий сердца и головного мозга, атеросклеротический кардиосклероз».

В приведённом случае массивная тяжёлая пневмония, атипичная по характеру дебюта заболевания, на фоне лечения β-ЛА и интенсивной синдромной терапии «стремительно», как показали рентгенограммы, рассасывалась и при аутопсии макроскопически не определялась, что исключало в качестве причины смерти прогрессирование пневмонии вследствие неэффективности антибиотиков и/или суперинфекции. Гистологически лишь в отдельных альвеолах нижней доли правого лёгкого (исходно не поражённой), прилегавших к зоне ограниченного фибринозного плеврита, выявлялся серозно-лейкоцитарный экссудат, не содержащий микробных тел. В остальных участках лёгкого обнаружены изменения, характерные только для ОРДС, без признаков пневмонии.

Предположение о псевдомонадной пневмонии, как правило, госпитальной и обычно приводящей к деструкции лёгких [2], представляется ошибкой, обусловленной аппаратной контаминацией мокроты *Ps. aeruginosa* и объясняющей неадекватность интенсивной терапии, выбранной консилиумом в ситуации, близкой к панической.

«Стремительное» рассасывание пневмонии сопровождалось парадоксальным нарастанием лихорадки и ДН при уменьшении лабораторных показателей активности воспаления и сохранении абсолютной эозинофилии крови ($0,8 \times 10^9/\text{л}$ 16.03.2009 и $0,5 \times 10^9/\text{л}$ 18.03.2009 при норме до $0,4 \times 10^9/\text{л}$) — потенциальном показателе лекарственной аллергии.

Ухудшение состояния больного после первой же инфузии цефоперазона, нараставшее на фоне введения препарата, а затем — на фоне более мощного β-ЛА меропенема, навело на мысль, что β-ЛА, а не только сама пневмония, могли быть причиной развития ОРДС.

В связи с этим предположением ретроспективно проанализированы случаи прогрессирующей внебольничной (бытовой) пневмонии, зарегистрированные в нашем стационаре.

Всего в 2001–2010 гг. находились под наблюдением и получали лечение 27 больных внебольничной пневмонией (3,1% от 873 пациентов с внебольничной пневмонией), прогрессирующей на фоне адекватной антибактериальной терапии.

Из этих 27 больных у 4 была типичная пневмония; у 23 — атипичная пневмония с появлением синдрома уплотнения лёгочной паренхимы на 3–5-е сутки острой респираторной инфекции.

У 3 больных типичной пневмонией из мо-

кроты высевался *Streptococcus pneumoniae*, у 1 — *Klebsiella pneumoniae*. Из пациентов с атипичной пневмонией возбудитель заболевания был идентифицирован лишь у 1 (посмертно; случай опубликован [4]) — *Chlamydophila pneumoniae*.

На догоспитальном этапе 2 больных лечились только жаропонижающими и «домашними» средствами. Все остальные наряду с этим принимали полусинтетические пенициллины: амоксициллин или амоксициллин + клавулановую кислоту (аугментин).

Пациенты были госпитализированы в сроки от 3 до 11 сут от начала заболевания. У 11 из них на момент госпитализации клинически присутствовали признаки ОДН I степени, у 1 — II степени.

В стационаре всем 27 больным наряду с другими препаратами были назначены β-ЛА внутривенно инфузионно: цефтриаксон (9 пациентам), цефепим (6 больным) по 2,0 г/сут, амоксициллин + клавулановая кислота (12 пациентам) по 1,2 г/сут.

На фоне лечения состояние больных ухудшалось. У 22 пациентов рентгенографически было выявлено увеличение объёмов поражения лёгких в виде появления новых очагов инфильтрации или распространения имевшейся инфильтрации. У 4 пациентов, напротив, интенсивность и объём инфильтрации уменьшились, у 1 инфильтрация полностью исчезла.

19 пациентам с атипичной пневмонией и всем 4 с типичной пневмонией вместо β-ЛА был назначен азитромицин по 500 мг/сут внутривенно инфузионно в сочетании с преднизолоном по 30 мг/сут внутривенно или по 10–20 мг/сут внутрь на 3–5 дней. Состояние всех этих пациентов резко улучшалось и нормализовалось на 6–8е сутки от начала такого лечения.

2 больным пенициллины заменили цефалоспорины; 2 другим, получавшим цефалоспорины, вместо них был назначен меропенем. У этих 4 пациентов (все — с клинически атипичной пневмонией) развились симптомы ОРДС и ИТШ, осложнившихся острыми язвами и/или эрозиями желудка, что потребовало проведения искусственной вентиляции лёгких и интенсивной синдромной терапии, оказавшихся неэффективными. Летальные исходы наступили на 9-е, 12-е, 13-е и 16-е сутки стационарного лечения (дни от начала заболевания соответственно 16-й, 15-й, 19-й и 23-й).

У 3 умерших патологоанатомически определялась субтотальная пневмоническая инфильтрация, морфологическим субстратом которой была в основном мононуклеарная и плазмочитарная инфильтрация, не характерная для «классической» пневмонии. Описание 1 из этих случаев опубликовано [4], и его особенность было последовательное применение четырёх β-ЛА, каждый — мощнее предыдущего; макроскопически пневмония также не определялась, лишь в одном из участков лёгкого в альвеолах был обнаружен скудный лейкоцитарно-серозный

экссудат. Во всех этих 4 случаях, завершившихся летальным исходом, были выражены морфологические признаки ОРДС, ставшего причиной смерти.

Факты, приведённые выше, кажутся достаточными для того, чтобы заподозрить участие, если не ведущую роль, β-ЛА в патогенезе ОРДС. Важнейшим историческим аргументом в пользу этого предположения служит тот факт, что впервые патология, названная тогда «влажным лёгким», а сегодня называемая «ОРДС», описана в 1946 г. на опыте американской медицины во время Второй мировой войны [8], когда широко применяли первый β-ЛА — пенициллин. Не менее важно, что большинство клинических состояний, ассоциированных с развитием ОРДС [1], по определению требует применения антибиотиков с лечебной целью или для профилактики инфекционных осложнений. Это противоречит общепринятому предположению о том, что «профилактическое применение антибиотиков не играет роли в ведении ОРДС» [11], то есть они не предотвращают его развития. Если не предотвращают, то не способствуют ли? Точные данные о наиболее часто применяемых в таких случаях антибиотиках отсутствуют, однако обычно рекомендуют и эмпирически назначают β-ЛА [5, 9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Острый респираторный дистресс-синдром // *Consil. med.* — 2005. — №4. — С. 330–338.
2. Байгозина Е.А. Анализ клинических особенностей и исхода нозокомиальной пневмонии, вызванной синегнойной палочкой // *Клинич. мед.* — 2009. — №6. — С. 57–59.
3. Корнев Б.М., Попова Е.Н., Козловская Л.В., Фомин В.В. Ятрогенные поражения лёгких // *Consil. med.* — 2004. — №10. — С. 731–738.
4. Лёвин Н.Ф., Скипский И.М., Радченко В.Г. и др. Клинико-морфологические особенности хламидийной пневмонии (анализ случая) // *Пульмонология.* — 2009. — №2. — С. 124–126.
5. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. — М.: Компания Боргес, 2009. — 91 с.
6. Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. — М.: МИА, 2006. — С. 153–185.
7. Страшнов В.И., Воинов В.А. Респираторный дистресс-синдром. Интенсивная терапия угрожающих состояний. — СПб.: Мед. издательство, 2002. — С. 124–151.
8. Brewer L.A. III, Burbank B., Sampson P.C., Schiff C. The wet lung in war casualties // *Ann. Surg.* — 1946. — Vol. 123. — P. 343–362.
9. Hospital-acquired Pneumonia Guideline Committee of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 171. — P. 388–416.
10. Hudson L.D., Milberg J.A., Anardi D. et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 151. — P. 293–301.
11. Udobi K.F., Childs E.D., Touijer K. Acute respiratory distress syndrome // *Am. Fam. Physician.* — 2003. — Vol. 6. — P. 315–322.