

ЭТИОЛОГИЯ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, НАХОДИВШИХСЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

© Феданков И.Н., Митрохин С.Д., Хотеев А.Ж., Миронов А.Ю.¹

Московская городская онкологическая больница № 62, Москва;

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

E-mail: andy.60@mail.ru

Приоритетными патогенами нозокомиальной пневмонии у пациентов онкологического стационара, находящихся в ОРИТ, являются грамотрицательные бактерии и грибы, несколько реже встречаются грамположительные бактерии, что подтверждается литературными данными российских и зарубежных исследователей. Однако очевиден и тот факт, что резистентность возбудителей нозокомиальных инфекций может существенно отличаться в различных отделениях одного стационара (даже в ОРИТ различного профиля - терапевтического, хирургического, травматологического), что подтверждается результатами данного исследования. Показано, что адекватный микробиологический мониторинг и рациональная политика назначения антибактериальных препаратов приводят к отсутствию селективного антибактериального пресса в стационаре, что в значительной степени снижает появление мульти- и панрезистентных штаммов микроорганизмов в ОРИТ.

Ключевые слова: приоритетные патогены, нозокомиальная пневмония, ОРИТ.

ETIOLOGY OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN ONCOLOGICAL PATIENTS AT THE INTENSIVE CARE UNIT

*Fedankov I.N., Mitrokhin S.D., Khoteev A.Zh., Mironov A.Yu.*¹

Moscow City Oncological Hospital № 62, Moscow;

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

The main pathogens of nosocomial pneumonia in patients of the intensive care unit in the oncologic hospital are Gram-negative bacteria and fungi, and rarer – Gram-positive bacteria, that is proved by data of Russian and foreign investigators. But the resistance of microbiological agents can differ at various units of one hospital (even in ICU of different profiles – therapeutic, surgical and traumatologic), that is confirmed by the current study. It is shown that adequate microbiological monitoring and efficient policy of administering antibiotic therapy result in the lack of antibacterial press at the in-hospital department thus decreasing the incidence of multi- and panresistant cultures at an intensive care unit.

Keywords: nosocomial pneumonia, oncological patients, intensive care unit.

Распространённости НП в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) способствуют тяжесть состояния пациентов, возраст и наличие сопутствующей патологии, профиль больницы, политика применения антибактериальных препаратов, уровень антибиотикорезистентности микроорганизмов [1]. НП занимает третье место в структуре всех ВБИ после инфекций мягких тканей и мочевыводящих путей [11]. В США НП занимает второе место среди ВБИ [11]. Высокая летальность является основным предиктором медицинского и экономического значения НП: 10-15% вне ОРИТ и 25-70% в ОРИТ [12]. НП в значительной степени ухудшает течение заболевания, увеличивает летальность, длительность госпитализации, экономический ущерб [10]. Возникновение НП увеличивает длительность пребывания пациентов в стационаре на 4-13 дней [2].

Удельный вес вентиляторассоциированных нозокомиальных пневмоний (НП_{ивл}) составляет от 16,8 до 68% в структуре всех НП [14]. Частота НП_{ивл} варьировала от 6 до 30 случаев на 100 больных, или 15 на 1000 дней ИВЛ [10]. Резуль-

таты исследований НП в больницах Великобритании показали, что НП_{ивл} развивается у 28% пациентов, которым проводится ИВЛ [13]. Многоцентровое исследование 2006 года, затрагивающее 28 ОРИТ в Канаде и США, показало наличие НП_{ивл} у 20% пациентов, находившихся на ИВЛ [8]. Чаще всего НП_{ивл} развивается у пациентов хирургического профиля при ИВЛ более двух суток у 22% [3].

Свидетельством важности проблемы НП служит тот факт, что за последние восемь лет опубликовано около 300 обзоров, посвящённых этой теме [9]. Данные по влиянию НП на исходы и атрибутивную летальность, опубликованные в многочисленных исследованиях, значительно различаются, что связано с разным дизайном исследования, типом больницы, исходной тяжестью состояния больных [8,14]. Тем не менее, согласно имеющимся данным, атрибутивная летальность среди пациентов с НП колеблется от 10 до 50% [12].

Развитие НП_{ивл} значительно ухудшает исходы лечения. Летальность при НП_{ивл} в 1995 году со-

ставляла 24-71% [10]. Из семи исследований в пяти достоверно доказано увеличение атрибутивной летальности при НП_{ивл} [12].

Несмотря на большое количество исследований, посвящённых микробным аспектам НП, в литературе явно недостаточно данных об особенностях этиологии НП и уровне антибиотикорезистентности госпитальных штаммов микроорганизмов, циркулирующих в ОРИТ онкологического стационара.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей этиологии НП и резистентности к антибактериальным препаратам приоритетных патогенов НП у больных, находившихся в ОРИТ онкологического стационара регионального уровня (г. Москва), для прогнозирования эффективности применения различных протоколов антибактериальной терапии НП у данной категории больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в течение 2011 г. и состояла из двух частей – клинической и микробиологической. Микробиологические исследования позволили определить ведущую госпитальную микрофлору в каждом из клинических отделений больницы и изучить её чувствительность к широкому спектру антибактериальных препаратов. В исследование включали штаммы клинически значимых патогенов. От каждого пациента получено не более одного штамма того или иного микроорганизма.

Посев клинического материала проводили по общепринятой схеме [17]. Идентификацию выделенных культур микроорганизмов осуществляли с использованием анализатора «Vitek» фирмы «BioMerieux» (Франция). Исследование чувствительности проводили диско-диффузионным методом в соответствии с рекомендациями CLSI на агаре Мюллер-Хинтон. Определение БЛРС у выделенных штаммов грамотрицательных бактерий проводили с помощью тест-системы «АТВ BLSE» фирмы «BioMerieux» (Франция).

В качестве контроля использованы тест-штаммы: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Всего исследовано 209 штаммов, в том числе: 139 штаммов грамотрицательных бактерий, 70 штаммов грамположительных бактерий, 77 штаммов грибов. Интерпретацию полученных данных осуществляли в соответствии с требованиями CLSI [16].

Клиническая часть проведённого исследования заключалась в отборе пациентов из различных хирургических отделений и ОРИТ больницы

с признаками НП [5]. Всего обследовано 154 человека, из них у 74 человек НП диагностировалась в ОРИТ, а у 80 человек - в хирургических отделениях клиники. Все онкохирургические больные с признаками НП получали антибактериальную терапию (АБТ), которая проводилась согласно действующим в больнице алгоритмам. Эффективность АБТ оценивали по стандартным критериям в соответствии с международными требованиями [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной клинический материал, присылаемый на микробиологическое исследование, представлен бронхоальвеолярным лаважом (98% полученных образцов). Выделено 140 штаммов грамотрицательных, 78 штаммов грамположительных бактерий и 94 штамма грибов. Спектр выделенных микроорганизмов представлен в табл. 1-4.

Наиболее часто возбудителями НП являлись грамотрицательные бактерии (44,8%), грибы (30,2%), грамположительные бактерии (25%). Среди грамотрицательных микроорганизмов доминировали НГОБы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* 38%, 19% и 6%, соответственно), несколько реже встречались энтеробактерии (*Klebsiella spp.* и *E. coli* 19% и 16%, соответственно). Среди грамположительных бактерий преобладали *E. faecalis* и *S. aureus* (41% и 31%, соответственно); несколько реже возбудителями НП являлись *S. epidermidis* и *S. pyogenes* (15% и 13%, соответственно). Среди грибов наиболее частыми встречалась *C. albicans* (57%), гораздо реже встречались *C. tropicalis* (14%), *C. glabrata* (14%), *C. crusei* (12%).

Видовой состав возбудителей НП оказался приблизительно одинаковым в ОРИТ и хирургических отделениях за исключением ряда видов микроорганизмов. В хирургических отделениях клиники в качестве возбудителей НП не встречались *Acinetobacter spp.* и *Stenotrophomonas maltophilia*, а так же *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. crusei*.

Изучена чувствительность к широкому ряду антибактериальных препаратов приоритетных бактериальных патогенов, а также грибов рода *Candida*, циркулирующих в хирургических отделениях и ОРИТ онкологического стационара регионального уровня (г. Москва) (табл. 5-7).

Наиболее проблемными в плане устойчивости к антибактериальным препаратам были НГОБы, а именно панрезистентные штаммы *Stenotrophomonas maltophilia* и *Acinetobacter spp.*, демонстрировавшие устойчивость ко всем исследуемым антимикробным препаратам.

Таблица 1

Приоритетные возбудители НП

Микроорганизм	%
Грамотрицательные бактерии	44,8
Грамположительные бактерии	25
Грибы рода <i>Candida</i>	30,2

Таблица 2

Грамотрицательные патогены, выделенные от больных с НП

Микроорганизм	Количество штаммов	
	абс.	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54	38
<i>Acinetobacter</i> spp.	26	19
<i>Klebsiella</i> spp.	26	19
<i>Escherichia coli</i>	22	16
<i>Sternotrophomonas maltophilia</i>	6	4
<i>Serratia</i> spp.	6	4
Всего:	140	100

Таблица 3

Грамположительные патогены, выделенные от больных с НП

Микроорганизм	Количество штаммов	
	абс.	%
<i>Enterococcus faecalis</i>	32	41
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	31
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	15
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10	13
Всего:	78	100

Таблица 4

Дрожжевые грибы, выделенные от больных с НП

Микроорганизм	Количество штаммов	
	абс.	%
<i>Candida albicans</i>	54	57
<i>Candida tropicalis</i>	14	15
<i>Candida glabrata</i>	14	15
<i>Candida crusei</i>	12	13
Всего:	94	100

Множественную устойчивость к антибактериальным химиотерапевтическим препаратам проявили также штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, сохранившие чувствительность к цефалоспорином IV поколения и карбапенемам. Остальные грамотрицательные микроорганизмы демонстрировали чувствительность к большинству антибактериальных препаратов. Полирезистентные штаммы доминировали в спектре возбудителей НП именно в ОРИТ, тогда как в хирургических отделениях практически не встречались.

Среди грамположительных микроорганизмов множественную устойчивость к антибиотикам

демонстрировали только штаммы *E. faecalis*, сохранившие 100% чувствительность к ванкомицину.

Грибы рода *Candida* демонстрировали хорошую чувствительность как к азолам, так и к препаратам эхинокандинового ряда.

Приоритетными патогенами НП у пациентов онкологического стационара, находящихся в ОРИТ, являются грамотрицательные бактерии и грибы, несколько реже встречаются грамположительные бактерии, что подтверждается литературными данными российских и зарубежных исследователей [5, 11].

Таблица 5

Активность антибактериальных препаратов в отношении грамотрицательной госпитальной микрофлоры, циркулирующей в хирургических отделениях и ОРИТ

Бактерии	Категория чувствительности, %	Цефуроксим		Цефотаксим		Цефтазидим		Цефепим		Имипенем	
		Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ
<i>P. aeruginosa</i>	S	-	-	-	-	65	60	75	70	70	70
	I	-	-	-	-	15	10	10	15	-	-
	R	-	-	-	-	25	30	15	15	30	30
<i>S. maltophilia</i>	S	-	-	-	-	-	40	-	40	-	-
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	60	-	60	-	100
<i>Klebsiella spp.</i>	S	90	20	90	20	90	80	100	80	100	100
	I	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-
	R	10	80	10	80	10	20	-	10	-	-
<i>E. coli</i>	S	80	70	90	70	-	-	90	80	100	100
	I	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-
	R	20	30	-	30	-	-	10	20	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	S	-	-	-	40	-	-	-	60	-	60
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	60	-	-	-	40	-	40
<i>Serratia spp.</i>	S	-	-	50	50	-	-	100	100	100	100
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	100	100	50	50	-	-	-	-	-	-
Бактерии	Категория чувствительности, %	Амоксициллин/клавуланат		Тикарциллин/клавуланат		Гентамицин		Амикацин		Ципрофлоксацин	
		Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ
<i>P. aeruginosa</i>	S	-	-	40	30	-	-	80	80	50	40
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	60	70	-	-	20	20	50	60
<i>S. maltophilia</i>	S	-	-	-	50	-	-	-	-	-	-
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	50	-	-	-	100	-	100
<i>Klebsiella spp.</i>	S	80	70	80	85	70	70	100	90	80	80
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	10	10
	R	20	30	20	25	30	30	-	10	10	10
<i>E. coli</i>	S	90	85	85	80	80	80	100	100	90	90
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	10	15	15	20	20	20	-	-	10	10
<i>Acinetobacter spp.</i>	S	-	-	-	-	-	10	-	30	-	20
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	100	-	100	-	90	-	70	-	80
<i>Serratia spp.</i>	S	90	80	90	90	100	100	100	80	90	80
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	10	20	10	10	-	-	-	20	10	20

Однако очевиден тот факт, что резистентность возбудителей нозокомиальных инфекций может существенно отличаться в различных отделениях одного стационара (даже в ОРИТ различного профиля - терапевтического, хирургического, травматологического) [6,15], что подтверждается и результатами данного исследования. В то же время для определения тенденций антибио-

тикорезистентности на региональном, национальном и международном уровнях, для более глубокого исследования механизмов её формирования, связи между применением АМП и распространением резистентных штаммов, а также для изучения фармакодинамических параметров существующих и новых АМП, реализуются многоцентровые эпидемиологические исследования [7].

Таблица 6

Активность антибактериальных препаратов в отношении грамположительной госпитальной микрофлоры, циркулирующей в хирургических отделениях и ОРИТ

Бактерии	Категория чувствительности, %	Эритромицин		Клиндамицин		Доксициклин		Оксациллин		Офлоксацин	
		Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ
<i>E. faecalis</i>	S	55	60	-	-	60	50	-	-	60	50
	I	-	-	-	-	10	10	-	-	-	-
	R	45	40	-	-	30	40	-	-	40	50
<i>S. aureus</i>	S	70	60	80	70	90	80	80	70	-	-
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	30	40	30	30	10	20	20	30	-	-
<i>S. epidermidis</i>	S	90	80	90	90	90	90	80	80	100	100
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	10	20	10	10	10	10	20	20	-	-
<i>S. pyogenes</i>	S	90	90	90	80	-	-	90	80	100	100
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Бактерии	Категория чувствительности, %	Фузидиевая кислота		Гентамицин		Бисептол		Амоксициллин		Ванкомицин	
		Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ
<i>E. faecalis</i>	S	-	-	45	40	70	50	65	60	100	100
	I	-	-	-	-	-	10	10	10	-	-
	R	-	-	55	60	30	40	25	30	-	-
<i>S. aureus</i>	S	100	100	-	-	-	60	100	100	100	100
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	40	-	-	-	-
<i>S. epidermidis</i>	S	100	100	80	80	90	80	100	90	-	-
	I	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-
	R	-	-	20	20	10	20	-	-	-	-
<i>S. pyogenes</i>	S	100	100	80	70	-	-	100	100	-	-
	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	20	30	-	-	-	-	-	-

Таблица 7

Активность антимикотиков в отношении грибов рода *Candida*

Грибы	Категория чувствительности, %	Интраконазол		Флуконазол		Вориконазол		Амфотерицин	
		Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ	Хир.	ОРИТ
<i>C. albicans</i>	S	90	90	85	75	90	90	100	100
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	10	10	15	25	10	10	-	-
<i>C. tropicalis</i>	S	-	70	-	80	-	90	-	100
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	30	-	20	-	10	-	-
<i>C. glabrata</i>	S	-	70	-	75	-	90	-	100
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	30	-	25	-	10	-	-
<i>C. crusei</i>	S	-	80	-	70	-	90	-	100
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	20	-	30	-	10	-	-

Таким образом, проведенное исследование показывает, что адекватный микробиологический мониторинг и рациональная политика назначения антибактериальных препаратов приводят к отсутствию селективного антибактериального пресса в стационаре, что в значительной степени снижает появление мульти- и панрезистентных штаммов микроорганизмов в ОРИТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белобородов В.Б.* Современный взгляд на лечение и профилактику инфекций в ОРИТ. – М., 2005. – 45 с.
2. *Белусов Ю.Б., Ушкалова Е.А.* Нозокомиальные инфекции и принципы их лечения // Фарматека. – 2001. – № 12. – С. 23-27.
3. *Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З., Гельфанд Е.Б., Карабак В.И., Алексеева Е.А.* Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией лёгких, у хирургических больных. – М., 2000. – 43 с.
4. *Европейское руководство по клинической оценке противомикробных средств.* / Т.Р. Веам, D.N. Gilbert, С.М. Kunin (ред.): Пер. с англ. – Смоленск, 1996. – С. 15-40.
5. *Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации* / Под ред. А.Г. Чучалина, Б.Р. Гельфанда. – М., 2009. – 41 с.
6. *Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Роснет исследовательская группа, Щетинин Е.В.* Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2008. –Т. 10, № 2. – С.163-179.
7. *Сидоренко С.В.* Исследования распространения антибиотикорезистентности: практическое значение для медицины // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. –Т. 4, № 2. – С. 38-41.
8. *A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia* // New Engl. J. Med. - 2006. - № 355 (25). - P. 2619-2630.
9. *Baker A.M., Meredith J.W., Haponik E.F.* Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. - № 153 (1). - P. 343-349.
10. *Bregeon F., Ciais V., Carret V., Gregoire R., Saux P., Gannier M., Thirion X., Drancourt M., Auffray J.P., Papazian L.* Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? // Anesthesiology. - 2001. - № 94 (4). - P. 554-560.
11. *Craven D.E.* Epidemiology of ventilator-associated pneumonia // Chest. - 2000. - № 117 (4 Suppl. 2). - P. 186S-187S.
12. *Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L., Keenan S.P., Brun-Buisson C.* The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – № 159 (4, Pt. 1). – P. 1249-1256.
13. *Hunter J., Annadurai S., Rothwell M.* Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia in UK // Eur. J. Anaesthesiol. – 2007. – № 24 (11). – P. 971-977.
14. *Kollef M.H.* The prevention of ventilator-associated pneumonia // New Engl. J. Medicine. - 1999. - № 340 (8). - P. 627-634.
15. *Namias N., Samiian L., Nino D., Shirazi E., O'Neill K., Kett D.H., Ginzburg E., McKenney M.G., Sleeman D., Cohn S.M.* Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. // J. Trauma. – 2000. – 49(4). – P. 638-645.
16. *National Committee for Clinical Laboratory Standards.* Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing; Suppl. Tab., M 100 - S 10.2000.
17. *Reisner B.S., Woods G.L., Thomson R.B., Larone D.H., Garcia L.S., Smizu R.Y.* In: Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A., Tenover F.C., Tenover R.H., eds. Manual of Clinical Microbiology, 7-th ed., Washington, 1999. - P. 64-104.