

В.Н. Ильина, О.В. Струнин, О.Н. Соловьев, С.Н. Прохоров, Ю.Н. Горбатов

Микробиологические аспекты терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa* у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца

ФГУ «ННИИПК
им. акад. Е.Н. Мешалкина»
Минздравсоцразвития
России, 630055,
Новосибирск,
ул. Речкуновская, 15,
mail@meshalkin.ru

УДК 616.12-007-053.1-089-
06:615.281
ВАК 14.01.20

Поступила в редакцию
16 мая 2011 г.

© В.Н. Ильина, О.В. Струнин,
О.Н. Соловьев, С.Н. Прохоров,
Ю.Н. Горбатов, 2011

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) является одной из основных проблем современной медицины. Развитие ВАП приводит к длительности госпитализации, увеличению затрат на лечение и летальности. Снижение летальности достигается незамедлительным назначением антибактериальной терапии на основе сведений о наиболее вероятных возбудителях и локальных данных их резистентности. Ведущим возбудителем ВАП как у взрослых, так и у детей является *Pseudomonas aeruginosa*. Инфекции, обусловленные *P. aeruginosa*, характеризуются тяжелым течением, трудностями в терапии и высоким уровнем летальности. Основные проблемы терапии связаны с природной устойчивостью *P. aeruginosa* к большинству антибиотиков и способностью формирования устойчивости в процессе лечения. В работе представлены данные по чувствительности (устойчивости) *P. aeruginosa*, выделенной из промывных вод бронхов и эндотрахеального аспирата у детей раннего возраста, перенесших операцию по поводу ВПС и нуждающихся в ИВЛ свыше 3 суток, за период 2005–2009 гг. Ключевые слова: вентилятор-ассоциированная пневмония; *Pseudomonas aeruginosa*; устойчивость; β -лактамы; антибиотики; металло- β -лактамаза.

Одной из актуальных проблем современной интенсивной терапии стала нозокомиальная пневмония (НП), развивающаяся в период проведения искусственной респираторной поддержки (вентилятор-ассоциированная пневмония – ВАП), у пациентов с различными вариантами критических состояний. Основным механизмом развития ВАП является аспирация микроорганизмов из ротоглотки и попадание их в нижние отделы дыхательных путей. ВАП – вторая по частоте нозокомиальная инфекция (после инфекций кровотока) в ОИТ для детей раннего возраста. Распространенность ВАП в детских отделениях интенсивной терапии у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, составляет от 3 до 10% [6, 8, 12]. Среди детей, оперированных по поводу врожденного порока сердца (ВПС), частота ВАП составляет от 9,0 до 21,0%. Особое влияние на частоту развития ВАП имеет длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Частота развития ВАП у детей раннего возраста составляет 6–11 эпизодов на 1000 дней ИВЛ среди всех пациентов ОИТ [9, 10].

Одним из ведущих возбудителей вентилятор-ассоциированной пневмонии как

у взрослых, так и у детей является *Pseudomonas aeruginosa* [7, 9, 11]. Частота выделения *P. aeruginosa* из эндотрахеального аспирата при ВАП у детей после кардиохирургической операции по поводу ВПС достигает 45% [7]. Значение *P. aeruginosa* как возбудителя нозокомиальных инфекций определяется тяжестью течения вызываемых ею заболеваний, трудностями в терапии и высоким уровнем летальности [2, 3]. Основные проблемы терапии инфекций, обусловленных *P. aeruginosa*, связаны с природной устойчивостью данного возбудителя к большинству антибиотиков, а также способностью приобретать устойчивость во время антибактериальной терапии (АБТ) [3–5, 12]. Согласно методическим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике нозокомиальной пневмонии у взрослых, при подтвержденном диагнозе НП следует незамедлительное назначение эмпирической терапии на основании сведений о наличии вероятных возбудителей НП и локальных данных их резистентности к антибактериальным препаратам (АБТ). В связи с чем нами проведено ретроспективное и проспективное исследо-

вание устойчивости к антибактериальным препаратам *P. aeruginosa*, выделенной из эндотрахеального аспирата у детей раннего возраста, перенесших кардиохирургическую операцию по поводу ВПС и нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) трое и более суток.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены дети раннего возраста, перенесшие кардиохирургическую операцию по поводу ВПС и нуждающиеся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) трое и более суток, у которых из эндотрахеального аспирата или промывных вод бронхов была выделена *P. aeruginosa* как с доказанной ВАП, так и без нее. Средний возраст пациентов составил 1 год 5 месяцев (от 1 дня до 3 лет). При этом средний возраст в 2005 г. составил 7 месяцев 10 дней, в 2006 – 2 года 2 месяца, в 2007 – 1 год 4 месяца, в 2008 – 4 месяца 8 дней и в 2009 – 5 месяцев 20 дней. В исследование были включены только пациенты, у которых была выделена *P. aeruginosa*. Забор материала производился по клиническим показаниям.

В анализ были включены все последовательно выделенные штаммы *P. aeruginosa* за период 2005–2009 гг. из промывных вод бронхов, аспирата и бронхоальвеолярного лаважа. Всего было изучено 65 штаммов, выделенных у 47 пациентов. *P. aeruginosa* с одинаковой устойчивостью (чувствительностью), повторно выделенная у одного пациента, из анализа исключалась. Анализу подвергался штамм, выделенный первым. При изменении чувствительности *P. aeruginosa* к одному или более антибиотикам у одного пациента в исследование включались оба штамма. Штаммы с умеренной устойчивостью (чувствительностью) были отнесены к устойчивым. Для определения чувствительности использовали чистые культуры *P. aeruginosa*. Чувствительность исследовали с помощью дисков, пропитанных антибиотиками (БиоРад, США) на агаре Мюллер-Хинтон (БиоМерье, Франция) диско-диффузионным

методом в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам США (NCCLS, 2004) и Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2 1890-04. 2004). Изучали устойчивость (чувствительность) к пиперациллину, пиперациллин/тазобактаму (TZP), цефоперазон/сульбактаму (CSF), азтреонаму (AZT), цефтазидиму (CAZ), цефепиму (FEP), имипенему (IPM), меропенему (MEM), ципрофлоксацину (CIP), нетилмицину (NET), амикацину (AN), полимиксину (PB) и колистину (CS). Для обнаружения металло-β-лактамазы использовали метод синергизма между имипенемом (10 мкг), меропенемом (10 мкг), цефтазидимом (30 мкг) и ЭДТА. Контроль определения чувствительности производили с использованием референтного штамма Американской коллекции типовых культур (ATCC).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 65 последовательно выделенных штаммов *P. aeruginosa* из промывных вод бронхов и эндотрахеального аспирата, которые были взяты с учетом клинической целесообразности у 47 пациентов, в период 2005–2009 гг. В 2006 г. из промывных вод бронхов и эндотрахеального аспирата была выделена только 3 штамма *P. aeruginosa*. В 2005 и 2007 гг. *P. aeruginosa* – 9 и 10 штаммов. Наибольшее количество *P. aeruginosa* выделено в 2008 и 2009 гг. и составило 25 (38,4%) и 18 штаммов (27,8%) соответственно. В сравнении с первыми годами исследования, в 2008–2009 гг. зарегистрировано увеличение частоты выделения *P. aeruginosa* из взятых образцов.

Анализ результатов чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам выявил невысокую частоту чувствительных штаммов практически ко всем тестируемым антибиотикам, которая регистрировалась в пределах от 38,8% до 61,1%, исключение составил полимиксин, к нему чувствительны были все выделенные штаммы (рис. 1).

Рис. 1.

Чувствительность *P. aeruginosa* к антибиотикам, n = 65, %.

FEP – цефепим, CAZ – цефтазидим, TZP – пиперациллин/тазобактам, CFP – цефоперазон/сульбактам, IPM – имипенем, MEM – меропенем, AN – амикацин, CIP – ципрофлоксацин, PS – полимиксин.

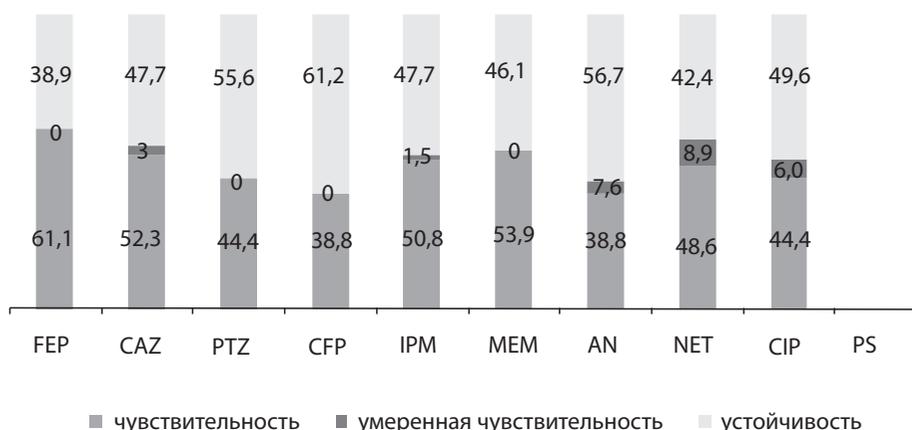
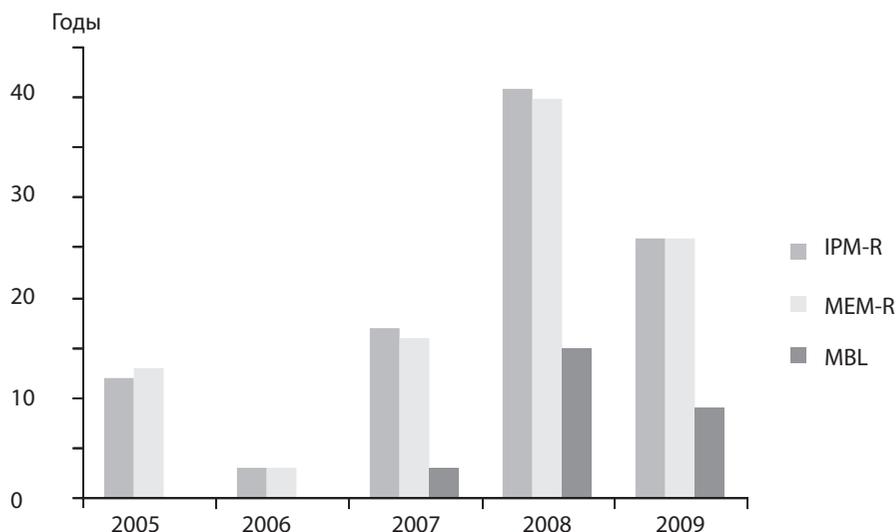


Рис. 2.
Частота выделения *P. aeruginosa*, устойчивой к имипенему и меропенему, и продукция MBL, по годам, % (n = 34, IPM-R и n = 30, MEM-R).



Частота выделения *P. aeruginosa*, устойчивой к карбапенемам, на фоне антибактериальной терапии

Антибактериальная терапия	Резистентность	
	первичная, n = 34	вторичная, n = 5
Ампициллин/сульбактам	2	
Цефуроксим	1	
Цефоперазон/сульбактам	7	
Цефтазидим	9	2
Цефепим	9	2
Имипенем	4	1
Меропенем	2	
Амикацин	5	2
Ципрофлоксацин	2	

Активность β -лактамовых антибиотиков в отношении *P. aeruginosa* (по мере ее снижения) представлена следующим образом: у цефепима – 61,1%, у меропенема – 53,9%, цефтазидима – 52,3%, имипенема – 50,8%, пиперациллин/тазобактама – 44,4% и цефоперазон/сульбактама – 38,8%. Из группы фторхинолонов и аминогликозидов тестировались ципрофлоксацин и амикацин, нетилмицин. К ципрофлоксацину чувствительность составила 44,4%, к нетилмицину – 48,6%, амикацину – 38,8%. Таким образом, наибольшей активностью среди тестированных антибиотиков обладали β -лактамы (исключение составил цефоперазон/сульбактам) антибиотиков. Наибольшее клиническое значение из этой группы антибиотиков имеет чувствительность *P. aeruginosa* к карбапенемам (имипенему и меропенему) как препаратам выбора лечения тяжелых инфекций и прежде всего вентилятор-ассоциированной пневмонии. За исследуемый период выделено 34 штамма, устойчивых к имипенему (47,7%), и 30 – меропенему (46,1%). Частота выделения *P. aeruginosa*, устойчивой к имипенему и меропенему, по годам представлена на рис. 2.

Наибольшее количество штаммов, устойчивых к карбапенемам, зарегистрировано в 2008 г., к имипенему – 14 штаммов (41,2%, из числа устойчивых), к меропенему – 12 (40,0%). Несколько реже в 2009 г. – имипенему 9 (26,5%), меропенему – 8 (26,6%). В 2007 г. – 6 (17,6%) и 5 (16,6%) соответственно. В 2005 и 2006 гг. частота встречаемости таких штаммов была ниже, к имипенему 4 (11,7%) и 1 (2,9%), меропенему 4 (13,3%) и 1 (3,3%). Устойчивость к карбапенемам, обусловленная продукцией металло- β -лактамазы (MBL), зарегистрирована с 2007 г. и составила 2,9% (из числа устойчивых к имипенему и меропенему). В 2008 г. распространенность MBL продуцентов составила 14,7%, в 2009 – 8,9% (рис. 2). Частота распространения MBL среди всех выделенных штаммов *P. aeruginosa* – 13,8% (9 штаммов из 65). Карбапенем-устойчивые штаммы были изолированы у пациентов с длительностью искусственной вентиляции легких до 5 суток – 5 штаммов и свыше 5 суток – 29. Устойчивые к карбапенемам штаммы наиболее часто регистрировались на фоне терапии цефтазидимом, цефепимом и цефоперазон/сульбактамом. Устойчивость к обоим или к одному из карбапе-

немных антибиотиков *P. aeruginosa* на фоне проводимой антибактериальной терапии представлена в таблице.

При этом следует отметить, что амикацин и цiproфлоксацин в монотерапии не использовались. Оба препарата назначались в комбинации с цефтазидимом или цефепимом. Устойчивость к карбапенемам наблюдалась при использовании цефалоспоринов, как комбинаций, так и монотерапии. Штаммы *P. aeruginosa*, выделенные на фоне терапии имипенемом, сохраняли чувствительность к меропенему, в то время как на фоне меропенема были устойчивы к обоим препаратам. При использовании цефалоспоринов регистрировались наиболее часто штаммы, устойчивые к обоим препаратам (имипенему и меропенему). Изменение чувствительности к карбапенемам регистрировалось с длительностью антибактериальной терапии от 7 до 24 дней (при среднем значении 18,2 дня). В 2 случаях на фоне терапии цефтазидимом в комбинации с амикацином, еще в 2 – монотерапии цефепимом и в одном – имипенемом. В исследуемые годы документированная вентилятор-ассоциированная пневмония зарегистрирована у 6 пациентов с ИВЛ длительностью свыше 5 суток. У 4 пациентов выделенные штаммы *P. aeruginosa* были чувствительны к имипенему и меропенему и у одного штамм был устойчив к имипенему и чувствителен к меропенему. При этом штамм, устойчивый к имипенему, не продуцировал MBL.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные проблемы терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, связаны с множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам [2, 3]. К антибиотикам, обладающим клинически значимой антипсевдомонадной активностью, относятся беталактамы, аминогликозиды и фторхинолоны. Однако вследствие наличия у *P. aeruginosa* различных механизмов устойчивости нередки случаи выделения штаммов этого микроорганизма с устойчивостью к большинству, а иногда и ко всем антибиотикам [1–4]. Наибольшим клиническим и эпидемиологическим значением обладает продукция металло- β -лактамаз (MBL), практическая польза которой заключается в способности гидролизовать все β -лактамные антибиотики (включая карбапенемы), за исключением азтреонама. По данным многоцентрового исследования, проведенного в России, *P. aeruginosa*, выделенные у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии из β -лактамных антибиотиков, наибольшей активностью обладали имипенем и меропенем. Частота чувствительных штаммов соответственно составила 55,5 и 55,1%. Высокая частота устойчивости отмечена и к аминогликозидам и фторхинолонам. Так, к амикацину устойчивость составила 39,6%, цiproфлоксацину – 51,0%. Наибольшей активностью обладал полимиксин, к нему нечувствительны были 8,2% [1]. В нашем исследовании резистентность к имипенему составила 49,2%, меропенему – 46,1%, цефтазидиму – 44,7%, цефепиму – 38,9%, пиперациллин/тазобактаму – 55,6%, цефо-

перазон/сульбактаму – 61,2%. К амикацину – 56,7%, нетилмицину – 51,4%, цiproфлоксацину – 49,6%. К полимиксину устойчивость не зарегистрирована. Исследования, проведенные в 16 регионах России, выявили, что устойчивость к карбапенемам у *P. aeruginosa* обусловлена продукцией MBL в пределах от 5,6 до 100% (Реванш 2002–2004 гг.). Исследование, проведенное в Бразилии, показало, что летальность при ВАП, обусловленной *P. aeruginosa*, продуцирующей MBL, – выше, в сравнении с ВАП, вызванной непродуцентами [13]. В проведенном нами исследовании устойчивость к карбапенемам в 13,8% случаев была обусловлена продукцией MBL. Устойчивость к карбапенемам во многом определяется селективным пресингом антибиотиков, относящихся к различным классам, используемым в отделении в целом. При анализе антибактериальной терапии, на фоне которой были изолированы карбапенем-резистентные штаммы, было выявлено, что наиболее часто такие штаммы регистрировались на фоне применения цефалоспоринов, как в комбинации с аминогликозидами и фторхинолонами, так и при монотерапии. Продуценты MBL реже были выделены на фоне терапии имипенемом или меропенемом. Изменение чувствительности к карбапенемам у *P. aeruginosa* на фоне проводимой АБТ наблюдалось чаще с использованием цефалоспоринов при длительности лечения от 7 до 24 дней (среднее значение – 18,2 дня) [4]. Риск полирезистентности у возбудителей ВАП возрастает при длительности нахождения в ОИТ и ИВЛ свыше 5 суток [2]. В нашем исследовании до 5 суток ИВЛ было выделено 5 штаммов с множественной устойчивостью, включая устойчивость к карбапенемам, и 29 при ИВЛ свыше 5 суток.

В ходе нашего исследования зарегистрировано увеличение частоты выделения *P. aeruginosa* в 2008 и 2009 гг. Наиболее вероятной причиной является увеличение числа детей младше одного года, оперированных по поводу ВПС и нуждающихся в длительной респираторной поддержке. Средний возраст в 2008 г. составил 4 месяца 8 дней, в 2009 – 5 месяцев 20 дней, против среднего возраста в 2007 – 1 год 4 месяца и 2006 г. – 2 года 2 месяца.

В настоящее время имеются методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике НП у взрослых, при этом отсутствуют рекомендации в случае НП у детей. В случае НП, обусловленной *P. aeruginosa*, к рекомендуемым препаратам относятся цефалоспорины (цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам), карбапенемы (имипенем, меропенем), фторхинолоны (цiproфлоксацин) и аминогликозиды с антисинегнойной активностью [2]. Из β -лактамных антибиотиков в нашем исследовании цефоперазон/сульбактам обладает наименьшей активностью среди β -лактамных антибиотиков, что не позволяет рассматривать данный препарат в качестве эмпирической терапии. Из цефалоспоринов, по данным нашего исследования, наибольшая активность в отношении *P. aeruginosa* отмечена у цефепима и цефтазидима, из аминогликозидов – у нетилмицина. Среди карбапенемных антибиотиков

наибольшая активность отмечена у меропенема (53,9%), несколько ниже – имипенема (50,8%). Учитывая невысокую частоту распространения MBL продуцентов (13,8%), имипенем и меропенем могут использоваться в терапии ВАП. В целом, результаты нашего исследования выявили невысокую активность антибиотиков в отношении *P. aeruginosa*, выделенной из эндотрахеального аспирата, что подтверждает сложность выбора эмпирической терапии при возникновении ВАП у детей раннего возраста, перенесших кардиохирургическую операцию по поводу ВПС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2008. Т. 10. № 4. С. 322–332.
2. Решедько Г.К., Рябко Е.Л., Кречекова О.И. и др. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2008. Т. 10. № 2. С. 143–153.
3. Руднов В.А. // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 7. С. 485–490.
4. Сидоренко С.В., Тишков В.И., Иванов Д.В. и др. // Клиническая фармакология и терапия. 2005. Т. 14. № 2. С. 2–4.
5. Шагинян И.А., Чернуха И.А. // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2005. Т. 7. № 3. С. 271–285.
6. Almuneef M.Z.A., Memish H.H., Balkhy H. et al. // J. Epidemiol. 2004. V. 25. P. 753–758.
7. Chia-Wan Tang, Po-YenLiu, Yung-Feng Huang et al. // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2009. V. 42. P. 412–419.
8. Elward A.M., Warren D.K., Fraser V.J. // J. Pediatrics. 2002. V. 109. P. 758–764.
9. Fischer J.E., Allen P., Fanconi S. // J. Intensive Care Med. 2000. V. 26. P. 942–949.
10. Foglia E., Dawn M.M., Elward A. // J. Clinical Microbiology Reviews. July 2007. P. 409–425.
11. Linhua Tan, Xiaonan Sun, Xiongkai Zhu et al. // J. Chest. 2004. V. 125. P. 410–417.
12. Rossolini G.M., Mantengoli E. // J. Clin. Microbiol. Infect. 2005. S. 11. P. 17–32.
13. Zavascki A. P., Luis B. A., Fernandes J. et al. // J. Critical Care. 2006. V. 10. P. 114.

Ильина Вера Николаевна – кандидат медицинских наук, врач бактериологической лаборатории ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Струнин Олег Всеволодович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Соловьев Олег Николаевич – кандидат медицинских наук, клинический фармаколог ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Прохоров Станислав Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

Горбатов Юрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей ФГУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).