

PSEUDOMONAS AERUGINOSA В СПЕКТРЕ МИКРОБНЫХ КУЛЬТУР, ИЗОЛИРУЕМЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ СТАЦИОНАРОВ

М.В. Кузнецова^{1,2}, Т.И. Карпунина¹, Н.В. Николаева¹, И.М. Чепурная³, Н.С. Авдеева⁴, С.В. Проворова⁵

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера»

²Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь

³Представительство ЭРБА Лахема в РФ, Москва

⁴МУЗ Городская клиническая больница №7, Пермь

⁵ООО «ПРО-МЕД» Микробиологическая лаборатория, Пермь

В динамике изучена инфицированность пациентов и частота встречаемости *Pseudomonas aeruginosa* в спектре микробных культур, изолируемых в стационарах различного профиля взрослой и педиатрической медицинской сети. Выявлено, что *P. aeruginosa* сохраняет ведущую роль в этиологии пневмоний, раневых инфекций и инфекций мочевыводящих путей.

Ключевые слова: *P. aeruginosa*, нозокомиальная инфекция, инфицированность, встречаемость в спектре культур, ассоциации.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN THE SPECTRUM OF MICROBIAL CULTURES ISOLATED FROM PATIENTS OF DIFFERENT HOSPITALS

M.V. Kuznetsova^{1,2}, T.I. Karpunina¹, N.V. Nikolayeva¹, I.M. Tchepurnaya³, N.S. Avdeyeva⁴, S.V. Provopova⁵

¹Academician E.A. Vagner Perm State Medical Academy

²Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Dept. of RAS, Perm

³Erba Lachema Representatives in Russian Federation, Moscow

⁴City Hospital No.7, Ministry of Ural Health Care, Perm

⁵«PRO-MED» Microbiological Lab., Ltd., Perm

Pseudomonas aeruginosa contamination of patients and *P. aeruginosa* incidence in the spectrum of microbial cultures isolated from different pediatric and adult hospitals were studied in dynamics. It was revealed that *P. aeruginosa* plays a starring role in etiology of pneumonia, wound infections, and infections of urinary tracts.

Key words: *P. aeruginosa*, nosocomial infection, contamination, incidence in the spectrum of cultures, associations.

Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) принадлежит к бактериям, которые в естественных условиях считаются условно-патогенными для человека, так как далеко не во всех случаях развивается заболевание. Она может колонизировать различные участки тела, но для инвазии и возникновения очага инфекции необходимым условием является повреждение кожи и слизистых оболочек, снижение их колонизационной резистентности, например, при трофических расстройствах либо при избыточной дозе инфекта. Вероятность инфекции значительно повышается не только при большом количестве возбудителя, попавшего в организм, но также в случае иммунодепрессии или иммунодефицита у ослабленных, истощенных людей и на фоне влияния стрессовых факторов, сопровожда-

ющих травмы, ожоги, различные хирургические вмешательства и тяжелую соматическую патологию [2, 10]. Поэтому инфекции, обусловленные *P. aeruginosa*, возникают чаще всего у госпитализированных больных, и ее доля в структуре нозокомиальных возбудителей составляет 9-20% [4].

P. aeruginosa является причиной поздних вентиляционных пневмоний, инфекций мочевых путей, раневых и катетер-ассоциированных ангиогенных инфекций, бактериемии, инфекций глаз и ожоговых ран [19]. Согласно United States Cystic Fibrosis Foundation Patients Registry (2009), синегнойные палочки составляют 51,7% всех респираторных культур, выделенных от пациентов с фиброзом легких, осложненным персистирующей инфекцией [13]. Данный возбудитель

играет ведущую роль в этиологии септицемии при первичных иммунодефицитах, а также в 20% случаев является причиной бактериемии у пациентов с лейкемией [12, 14]. Значимость нозокомиальной синегнойной инфекции не вызывает сомнений, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [6, 7, 15]. Результаты многоцентровых европейских исследований свидетельствуют о том, что до 30% случаев внутрибольничных инфекций в ОРИТ вызваны синегнойной палочкой [20, 21]. Частота ее выделения в ОРИТ России, по данным национального многоцентрового исследования РИОРИТа, составила 29,9% [8].

Удельный вес *P. aeruginosa* среди микробных культур, изолированных в детской клинике, достиг пика – порядка 30% – в начале 90-х годов XX столетия [10]. Она является причиной конъюнктивитов, омфалитов и пневмонии новорожденных, а также воспалительных процессов мочевой системы у детей разного возраста [1, 5, 9, 10]. По некоторым данным, доля *P. aeruginosa* при сепсисе в неонатальном периоде может составлять от 1,4 до 60% [17]. Так, результаты многоцентрового исследования, проведенного в США, показывают, что *P. aeruginosa* высевается только в 3,6% случаев, с возрастанием значимости данного микроорганизма у детей более старшего возраста; российские наблюдения свидетельствуют о ее более высоком удельном весе – 25,5% [3, 22].

В лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) различных регионов России и за рубежом регулярно проводится мониторинг распространенности и антибиотикорезистентности возбудителей гнойно-септических инфекций в целом и *P. aeruginosa*, как одного из ведущих возбудителей из числа неферментирующих бактерий, в частности. Стремление проанализировать сложившуюся ситуацию на региональном уровне в условиях крупного промышленного города определило цель проводимого исследования.

В настоящей работе проанализированы в динамике частота и специфика выделения *P. aeruginosa* от пациентов стационаров различного профиля во взрослой и педиатрической медицинской сети.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены показатели медицинской документации (01.2006-01.2010) бактериологической референс-лаборатории, созданной на базе МУЗ ГKB №7 г. Перми, осуществляющей мониторинг микроорганизмов, выделяемых от пациентов в учреждениях родовспоможения, стационарах хирургического и терапевтического профиля. Отдельно рассмотрены данные по хирургическим стационарам бактериологической лаборатории ООО «ПРО-МЕД» за период с июля 2010 по июль 2012 г. Отбор проб и бактериологическое исследование выполнялись согласно Приказу МЗ СССР №535

от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» и Приказу МЗ РФ №345 от 26.10.1997 «О совершенствовании мероприятий по профилактике внутрибольничных инфекций в акушерских стационарах». Для идентификации бактерий в бактериологических лабораториях использовали культуральный метод, а также коммерческие тест-системы, основанные на биохимических реакциях – Микро-ЛА-Тесты, в том числе «Неферм-Тест24» (Эрба Лахема, Чешская Республика) и автоматический анализатор Multiskan Ascent (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Формирование базы данных для анализа структуры циркулирующей микрофлоры и характера ее чувствительности к антибиотикам осуществлялось с помощью программ «Система микробиологического мониторинга “Микроб-2”», «Микроб-автомат» и WHONET v.5.3. Всего обобщены результаты микробиологического анализа 1 422 578 проб биологического материала за 2006-2010 гг. и 9130 проб – за 2010-2011 гг. Эпидемиологические показатели – среднемноголетний уровень инфицированности и темп ее прироста – вычисляли при помощи программы EpiTrend v.1.4.1. Показатель «инфицированность» был использован в связи с тем, что этиологическая значимость *P. aeruginosa* нами не рассматривалась. Полученные данные обрабатывали с помощью методов вариационной статистики. При статистической обработке результатов вычисляли $M \pm \sigma$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За 2006-2010 гг. было обследовано 584 814 госпитализированных пациентов, из клинического материала которых изолировано 504 966 бактериальных и грибковых культур, в том числе 7922 (1,6%) *P. aeruginosa* (табл. 1). Среднемноголетний уровень инфицированности составил $13,6 \pm 1,9$ на 1000 обследованных. Выравнивание динамического ряда показателей, оценка соотношения фактических данных и прямолинейной тенденции позволили установить, что направленность пятилетней динамики характеризовалась общей тенденцией к увеличению со среднегодовым темпом прироста 1,7%. За 5 лет темп прироста данного показателя составил 6,9%.

Среднемноголетние показатели уровня инфицированности во взрослых и детских ЛПУ были сопоставимы между собой. Как и можно было ожидать, в учреждениях родовспоможения их величина была значительно ниже, что, очевидно, обеспечивается более строгим санитарно-эпидемиологическим надзором в подобных ЛПУ. Результаты наших наблюдений практически совпали с данными исследований центров по контролю и профилактике болезней США, Европы

Таблица 1

Показатели инфицированности *P. aeruginosa* среди разных категорий обследованных пациентов

Категория пациентов	ЛПУ	Число пациентов	Количество проб	Количество культур	<i>P. aeruginosa</i>		Средний уровень инфицированности (на 1000 больных)	Темп прироста, %	
					абс.	%		средне-годовой	за 5 лет
Взрослые	10	301310	769040	287507	4447	1,6	15,0±3,5	0,2	0,8
Дети	5	169981	358076	146855	2610	1,8	15,8±7,5	3,8	16,4
Новорожденные	7	113523	295462	70604	865	1,2	7,9±5,8	-7,0	-21,4
Итого	22	584814	1422578	504966	7922	1,6	13,6±1,9	1,7	6,9

и российского Межведомственного научного совета по внутрибольничным инфекциям, согласно которым частота госпитального инфицирования у новорожденных составляет от 4 до 7% [10].

Несмотря на межгодовые колебания, динамика в анализируемых группах характеризовалась различными тенденциями: увеличением темпа прироста инфицированности в детских стационарах, стабильной ситуацией во взрослых ЛПУ и существенным снижением в учреждениях родовспоможения. За период наблюдений этот показатель составил 0,8, 16,4 и -21,4% соответственно.

Полученные нами данные по частоте встречаемости *P. aeruginosa* в спектре нозокомиальных микроорганизмов отличались существенным своеобразием. Низкий процент штаммов (1,6-1,8%), изолируемых

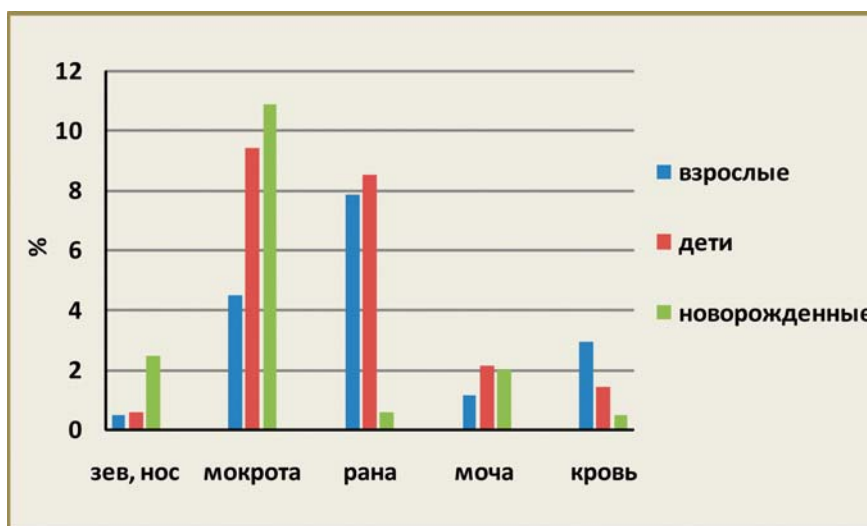
от взрослых и детей, может быть связан с тем, что в совокупных статистических данных велика доля соматических отделений ЛПУ (гастроэнтерологических, неврологических, кардиологических и др.), где роль *P. aeruginosa* незначительна. Совершенно иная ситуация прослеживается при рассмотрении отдельно взятых стационаров хирургического профиля. Так, в 2010-2011 гг. в хирургических отделениях взрослой сети бактерии *P. aeruginosa* выделялись в 10,5% случаев. Оценивая роль изучаемых микроорганизмов в отделениях реанимации, следует отметить, что их доля в ОРИТ существенно выше – 18,1%. Регистрировался высокий процент устойчивости «реанимационных» культур к цефоперазону, гентамицину/амикацину и ципрофлоксацину. Резистентность к цефтазидиму, цефепиму, карбапенемам не превышала 25% (рис. 1).



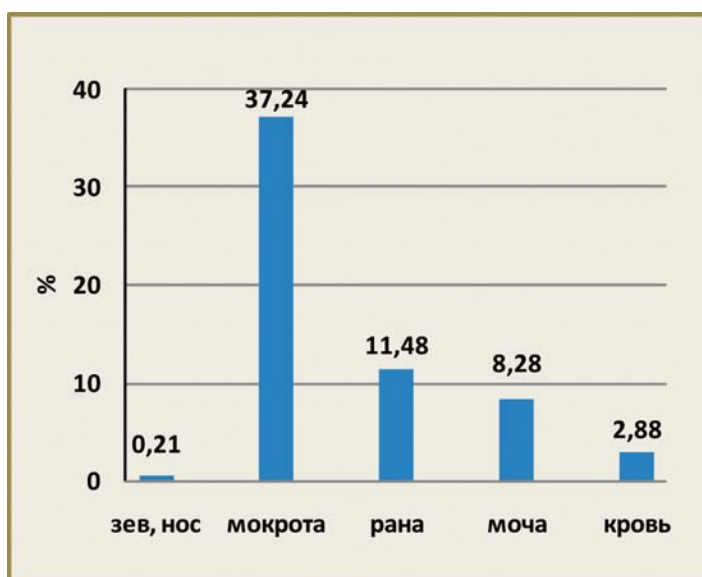
Рис. 1. Активность антибиотиков в отношении нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в ОРИТ ЛПУ г. Перми (*определяли по требованию)

При обследовании различных контингентов больных структура исследуемого материала существенно различалась, что связано с особенностями регламентации по отбору проб и спецификой требований, предъявляемых к микробиологическим исследованиям во взрослой, детской и неонатальной клинике. Тем не менее, такие биологические среды, как раневое отделяемое и мокрота сохраняли свою приоритетную значимость для выделения возбудителей и, как следствие, распространения синегнойной инфекции среди всех категорий пациентов (исключая раны новорожденных), оставаясь наиболее актуальным клиническим материалом. При этом установленная доля культур *P. aeruginosa* в биопробах, характеризующих раневые и ангиогенные инфекции, согласуется с дан-

ными большинства российских и зарубежных авторов, тогда как их удельный вес в мокроте, моче и секретах слизистых оказался значительно ниже (рис. 2). Возможно, такое распределение отражает сложившиеся региональные тенденции привлечения лабораторной службы к расшифровке этиологии инфекционных осложнений, а именно – недостаточное использование ее возможностей в общесоматических стационарах города по сравнению с реанимационными и хирургическими отделениями. Например, в структуре микроорганизмов, выделенных только от пациентов хирургических стационаров взрослой сети, роль *P. aeruginosa* в этиологии нозокомиальных инфекций существенно выше: ее доля в мокроте составила 37,2%, в раневом отделяемом – 11,5%, в моче – 8,3%.



а



б

Рис. 2. Доля культур *P. aeruginosa* (%) в спектре всех микроорганизмов, изолированных из разного материала: а – в стационарах различного профиля; б – в хирургических стационарах взрослой сети

Встречаемость *P. aeruginosa* в монокультуре и составе ассоциаций при исследовании различного биоматериала

Биоматериал	Количество культур (n=666)	Монокультура (n=202)	Состав ассоциаций		
			2 (n=293)	3 (n=119)	4 (n=52)
Раневое отделяемое	246	87	106	39	14
Мокрота	232	41	109	52	30
Бронхоальвеолярный лаваж	41	6	21	11	3
Моча	76	39	29	4	4
Кровь	7	5	1	1	0
Аспират	39	15	17	7	0
Выпот из брюшной полости	10	1	7	2	0
Другое	15	8	3	3	1

Особого внимания заслуживает анализ встречаемости *P. aeruginosa* в монокультуре или в составе ассоциаций, что в ряде случаев может характеризовать поведение данного микроорганизма в инфицируемом локусе/биотопе. Так, по данным Г.А. Самсыгиной [9], менее чем в 50% случаев нозокомиальных пневмоний *P. aeruginosa* выступала в качестве самостоятельного возбудителя. Несмотря на доминантное положение синегнойной палочки при пневмониях и в ряде других патологических процессов, возможно персистенция в очаге и других видов бактерий [9, 16, 18]. В исследовании по составу ассоциаций рассмотрены 666 случаев, при которых штаммы *P. aeruginosa* были выделены из различного материала хирургических больных взрослой сети (5 ЛПУ, 29 отделений). В целом оказалось, что в монокультуре синегнойная палочка высевалась в 30,3% случаев, при этом из крови – в 71,4%, из мочи – в 51,3%, из раневого отделяемого – в 35,4% (табл. 2). Из мокроты и бронхоальвеолярного лаважа как единственный микроорганизм *P. aeruginosa* выделялась только в 17,7 и 14,6% соответственно. Почти в 70% случаев *P. aeruginosa* инфицировала материал в составе ассоциаций, из них 63,2% – двухкомпонентные, 25,6% – трехкомпонентные, 11,2% – четырехкомпонентные.

Анализ видового состава ассоциаций выявил 152 их варианта. Наиболее распространенными были ассоциации *P. aeruginosa* с грамотрицательными бактериями, среди которых чаще других встречались *Klebsiella pneumoniae* (30,4%, n=141), *Acinetobacter baumannii* (25,9%, n=120), и *Escherichia coli* (18,5%, n=86). Важно подчеркнуть, что двухкомпонентные ассоциации с этими микроорганизмами были преобла-

дающими: с *K. pneumoniae* 14,6% (n=68), с *A. baumannii* 11,8% (n=55), с *E. coli* 8,2% (n=38). Из грамположительных бактерий в разнокомпонентных ассоциациях достаточно часто обнаруживались стафилококки, в том числе *Staphylococcus aureus* в 9,9% (n=46), коагулазоотрицательные виды в 3,7% (n=17). Компонентный состав варьировал в зависимости от исследуемого материала: в мокроте чаще всего *P. aeruginosa* встречалась в сочетании с *K. pneumoniae* и/или *A. baumannii* – 50% (n=96), в раневом отделяемом – с *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus*, в моче – с *Enterococcus faecium*, *E. coli* и *Candida albicans*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что *P. aeruginosa* остается одним из ведущих возбудителей госпитальных инфекций. Направленность пятилетней динамики инфицированности характеризовалась общей тенденцией к увеличению со среднегодовым темпом прироста 1,7%, составившим за 5 лет 6,9%. По нашим наблюдениям, инфицированность синегнойной палочкой и ее доля в спектре микроорганизмов из различных материалов зависела от профиля стационара и возрастной категории пациентов. Частота выделения штаммов *P. aeruginosa* от хирургических больных взрослой сети оказалась наиболее высокой, составив 10,5% в общих и 18,1% в реанимационных отделениях. Сохраняется ведущая роль *P. aeruginosa* в этиологии пневмоний, раневых инфекций и инфекций мочевыводящих путей. Заслуживает внимания и тот факт, что в 69,7% случаев *P. aeruginosa* выделяют из биоматериала в со-

ставе ассоциаций, в которых чаще всего присутствуют другие грамотрицательные бактерии: *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *E. coli*.

Таким образом, анализ полученных за последние годы данных подтвердил мнение большинства авторов о том, что результаты как многоцентровых, так и локальных исследований невозможно полностью экстраполировать на конкретный регион или стационар. Это указывает на целесообразность проведения в них микробиологического мониторинга с целью анализа и прогнозирования нозокомиальных осложнений, создания эффективной системы профилактических и противоэпидемических мероприятий в каждом ЛПУ.

ЛИТЕРАТУРА

- Захарова И.Н. Инфекции мочевой системы у детей: современные представления об этиологии // Нефрол. диализ. 2001. №1. С.20-23.
- Зубков М.Н. Неферментирующие бактерии: классификация, общая характеристика, роль в патологии человека. Идентификация *Pseudomonas spp.* и сходных микроорганизмов // Инф. антимикроб. тер. 2003. №1. С.1-16.
- Ковалева Е.П., Семина Н.А. Внутрибольничные инфекции в педиатрии // Эпидемиол. инфекц. бол. 2002. №5. С.4-6.
- Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2000. №1. С.16-30.
- Мусина Л.Т., Семина Н.А., Гладкова К.К. Этиология и нозология внутрибольничных гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей // Рос. вестн. перинат. педиат. 1995. №1. С.39-42.
- Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., Страчунский Л.С. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2006. №3. С.243-259.
- Руднов В.А. Современное клиническое значение синегнойной инфекции и возможности ее терапии у пациентов отделений реанимации // Инф. антимикроб. тер. 2002. №5. С.170-177.
- Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2011. №4. С.294-303.
- Самсыгина Г.А., Дудина Т.А., Чебышева М.В. и др. Госпитальные пневмонии у детей: этиология и клико-морфологические особенности // Педиатрия. 2001. №1. С.5-8.
- Сидоренко С.В. Клиническое значение *Pseudomonas aeruginosa* // Клин. фармакол. и тер. 2003. №2. С.1-7.
- Телятицкий Н.И., Абаев Ю.К. Нозокомиальная инфекция у новорожденных детей // Мед. журн. 2010. №2. С.27-32.
- Bergen G., Shelhamer J. Pulmonary infiltrates in the cancer patient // Infect. Dis. Clin. North Am. 1996. V.10. P.297-326.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report. Bethesda, MD. 2011.
- Fergie J.E., Shema S.J., Lott L. et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in immunocompromised children: analysis of factors associated with poor outcome // Clin. Infect. Dis. 1994. V.18. P.390-394.
- Kohlenberg A., Weitzel-Kage D., Van der Linden P. et al. Outbreak of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a surgical intensive care unit // J. Hosp. Infect. 2010. V.74, No.4. P.350-357.
- Lopes S.P., Machado I.M., Pereira M.O. Role of planktonic and sessile extracellular metabolic byproducts on *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* intra and interspecies relationships // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2011. V.38, No.1. P.133-140.
- Newton O., English M. Young infant sepsis: aetiology, antibiotic susceptibility and clinical signs // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2007. V.101. P.959-966.
- Tramper-Stranders G.A., Van der Ent C.K., Molin S. et al. Initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: characteristics of eradicated and persistent isolates // Clin. Microbiol. Infect. 2012. V.18, No.6. P.567-574.
- Van Delden C., Igewski B. Cell-to-cell signaling and *Pseudomonas aeruginosa* infections // Emerg. Infect. Dis. 1998. V.4. P.551-560.
- Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee // JAMA. 1995. V.274, No.8. P.639-644.
- Vincent J.L., Rello J., Marshall J. et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. EPIC II Group of Investigators // JAMA. 2009. V.302, No.21. P.2323-2329.
- Watson S.R., Carcillo J.A., Linde-Zwirble W.T. et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. V.167, No.5. P.695-701.