

НОЗОКОМИАЛЬНЫЙ КАНДИДОЗ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ – НОВАЯ ПРОБЛЕМА В ЛЕЧЕНИИ РАНЕННЫХ И ПОСТРАДАВШИХ

**В.В. Бояринцев, П.И.Огарков,
С.В. Гаврилин, Т.Н. Суборова,
А.М. Фахрутдинов, В.В. Тютюнник,
А.А. Кузин**

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2004

Представлены результаты обследования раненых и пострадавших лиц с тяжелой травмой, находящихся в условиях искусственной вентиляции легких в отделении реанимации и интенсивной терапии специализированного хирургического стационара. Развитие фибринозно-гнойного трахеобронхита было связано с присоединением грибковой инфекции. Этиология осложнения была подтверждена комплексом гистологических, цитологических и микробиологических методов. Определены факторы риска присоединения кандидозной инфекции у обследованной группы пациентов. Показана эффективность антифунгального лечения фибринозно-гнойного трахеобронхита

Ключевые слова: искусственная вентиляция легких, кандидоз, отделение реанимации и интенсивной терапии, пациенты, тяжелая сочетанная травма, фибринозно-гнойный трахеобронхит

NOSOCOMIAL CANDIDOSIS OF RESPIRATORY TRACT – A NEW PROBLEM IN THE MANAGEMENT OF WOUNDED AND INJURED PATIENTS

**V.V. Boyarintsev, P.I. Ogarkov, S.V. Gavrilin,
T.N. Suborova, A.M. Fakhrutdinov,
V.V. Tutunik, A.A. Kuzin**

Medical Military Academy, St. Petersburg, Russia

© Collective of authors, 2004

The results of the examination of severely wounded and injured patients being ventilation in the intensive care units of the specialised surgical hospital have been presented the develop-

ment of fibrinopurulent tracheobronchitis was associated with the accompanying fungous infection. The aetiology of complications has been confirmed by a number of histological, cytological and microbiological techniques. The risk factors of candidosis development in the group of patients being examined have been determined. The effectiveness of antifungal management of fibrinopurulent tracheobronchitis has been demonstrated.

Key words: candidosis, fibrinopurulent tracheobronchitis, intensive care unit, lung ventilation, patients, severe multiple trauma

ВВЕДЕНИЕ

Присоединение микотической инфекции существенно влияет на прогноз лечения пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) хирургических стационаров, так как, в связи с трудностями диагностики, специфическую терапию начинают с запозданием или не проводят [1, 2]. Вместе с тем, присутствие грибов в биологических средах является одним из факторов риска развития инфекционных осложнений. По данным Munoz P. et.al. (2001), штаммы *Candida* spp. выделяли в течение года из бронхолегочного тракта 53% пациентов в ОРИТ [3]. Cornwell E.E. et al. (1995) показали, что частота выделения *Candida* spp. из любой анатомической области коррелирует с увеличением уровня летальности пациентов в ОРИТ [4]. В то же время, выделение грибов из трахеобронхиального дерева (ТБД) не всегда должно сопровождаться противогрибковой терапией. Решающим фактором в диагностике и последующем выборе лечения является дифференциация инвазивной грибковой инфекции и колонизации бронхолегочного тракта.

Целью работы было изучение частоты инфекций, в этиологической структуре которых имеются *Candida* spp., и определение их роли в развитии бронхолегочных инфекционных осложнений у раненых и пострадавших.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Частоту инфекционных осложнений грибковой этиологии у пациентов в ОРИТ специализированного хирургического стационара определяли путем проспективного наблюдения в течение 2000–2002 гг.

Обследовали 38 пострадавших с тяжелыми травмами (32 человека) и ранениями (6 человек), которым проводили ИВЛ (в среднем — 18,1±3,8 дня). Возраст обследованных составил от 24 до 62 лет (в среднем — 30,6±3,8 года). Тяжесть повреждений в группе составила более 1,0 (баллы по шкале ВПХ-П; ВПХ-ОР) (более 27 баллов по ISS), тяжесть состояния — более 21 балла шкалы ВПХ-СП (более 12 баллов шкалы АРАСНЕ-2). У 40% пострадавших была отмечена аспирация крови, а у 2% — желудочного содержимого в ТБД. В плановом порядке всем пациентам проводили санационную фибробронхоскопию через интубационную трубку аппаратом фирмы «Olympus BF-40», комплексное клиничко-эпидемиологическое исследование, включающее клиническую диагностику трахеобронхита и анализ лечения, проспективное на-

блюдение и эпидемиологическую диагностику, инструментальные (бронхоскопию с браш- и щипковой биопсией), микробиологические и гистологические методы исследования. Функционально-метаболический статус нейтрофильных гранулоцитов пострадавших на 1–3, 5–10 и 13–21 сутки после травмы изучали с помощью лизосомально-катионного теста и определения активности миелопероксидазы по методу Graham-Knoll.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено волнообразное изменение частоты обнаружения *Candida* spp. в монокультуре или ассоциациях с бактериями у раненых и пострадавших от низких цифр в 2000 году к высоким — в 2001 и последующее снижение в 2002 году (Рис. 1).

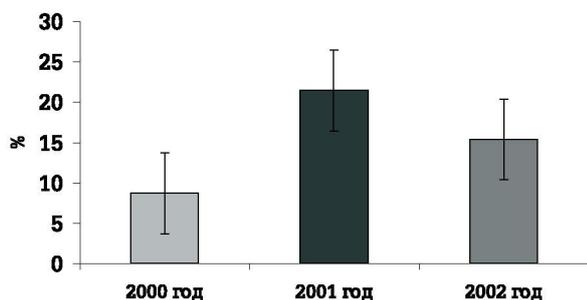


Рис. 1. Частота выявления *Candida* spp. у раненых и пострадавших в 2000–2002 гг.

Частота обнаружения *Candida* spp. в моче пациентов в ОРИТ с тяжелыми ранениями и травмами составляла от 15 до 40% в зависимости от периода наблюдения и не имела тенденции к возрастанию. Грибы выделяли также с частотой от 7 до 25% из бронхоальвеолярной лаважной жидкости пострадавших. Возросла и частота выделения грибов из раневого отделяемого, а в 2002 году выявлены случаи кандидемии (табл. 1).

Таблица 1.

Частота обнаружения *Candida* spp. в крови и раневом отделяемом у пострадавших с тяжелыми ранениями и травмами

Биологический субстрат	2000	2001	2002
Кровь	0%	0%	2,63%
Раневое отделяемое	0%	5%	7,14%

У раненых и пострадавших возможно развитие первичного иммунодефицита, возникающего в первые две недели лечения в ОРИТ, и вторичного иммунодефицита, который выявляли при течении травматической болезни с благоприятным исходом в более поздние сроки. При этом развиваются инфекционные осложнения разной локализации, среди которых наиболее ранним является трахеобронхит [5, 6]. Основными факторами риска развития инфекционных осложнений, в том числе грибковой этиологии, у раненых и пострадавших являются тяжесть полученной травмы, вызывающей глубокие системные изменения в системе защитных сил организма, дефекты в звене клеточного иммунитета, сопутствующие заболева-

ния. Применение высоких доз глюкокортикоидов, использование долговременных сосудистых, мочевых и раневых катетеров, искусственная вентиляция легких, парентеральное питание, гемотрансфузии и др. могут быть дополнительными факторами риска развития нозокомиального кандидоза.

Для определения роли изменений в звене неспецифического иммунитета в развитии осложнений нами изучен количественный состав и цитохимические свойства нейтрофилов периферической крови пострадавших с тяжелой сочетанной травмой. Было обнаружено, что уже в первые-третьи сутки после травмы общее количество лейкоцитов и нейтрофильных гранулоцитов превышало показатели здоровых людей и не снижалось до нормальных показателей во все сроки наблюдения (табл.2). Содержание лизосомальных катионных белков и активность миелопероксидазы в этот период были снижены. К 5-10 дням наблюдали кратковременный подъем содержания катионных белков, однако на 13–21 сутки этот показатель резко снижался. Отмечали раннее появление аномальных гранул, которое сочеталось с отрицательной динамикой катионных белков, в особенности, у пациентов с неблагоприятным исходом. Активность миелопероксидазы возрастала к 5–10 суткам, однако, к 13–21 суткам наблюдения существенно снижалась, причем перед развитием летального исхода имело место критическое снижение этого показателя. Отмечено появление незрелых форм и цитоморфологические изменения: пикноз, гиперсегментация, фрагментация ядер, а в цитоплазме – наличие токсических гранул, телец Деле, вакуолизация, дегрануляция и разрывы мембран. Все изменения носили неспецифический характер — их наблюдали при инфекционных осложнениях разной этиологии. Наиболее значимыми показателями были уровень катионных белков и активность миелопероксидазы нейтрофилов, снижение которых у большинства пострадавших предшествовало развитию гнойно-септических осложнений.

Таблица 2.

Количественная и цитохимическая характеристика нейтрофилов периферической крови пострадавших с тяжелой сочетанной травмой

Наименование показателя	Сроки с момента травмы, сутки		
	1–3	5–10	13–21
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	19,02 \pm 4,1*	15,41 \pm 2,33*	14,74 \pm 2,25*
Количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	15,93 \pm 3,2*	12,15 \pm 2,37*	11,37 \pm 2,45*
Содержание катионных белков, усл. ед.	0,92 \pm 0,13	1,38 \pm 0,57*	1,08 \pm 0,15*
Число нейтрофилов, содержащих аномальные гранулы, %	3,7 \pm 0,35*	5,3 \pm 0,3	7,7 \pm 0,45*
Среднее количество аномальных гранул в нейтрофиле, штук	5,65 \pm 0,45	9,35 \pm 0,65*	13, \pm 0,8*
Активность миелопероксидазы, усл. ед.	0,78 \pm 0,11*	0,84 \pm 0,65*	0,62 \pm 0,1

* — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми людьми

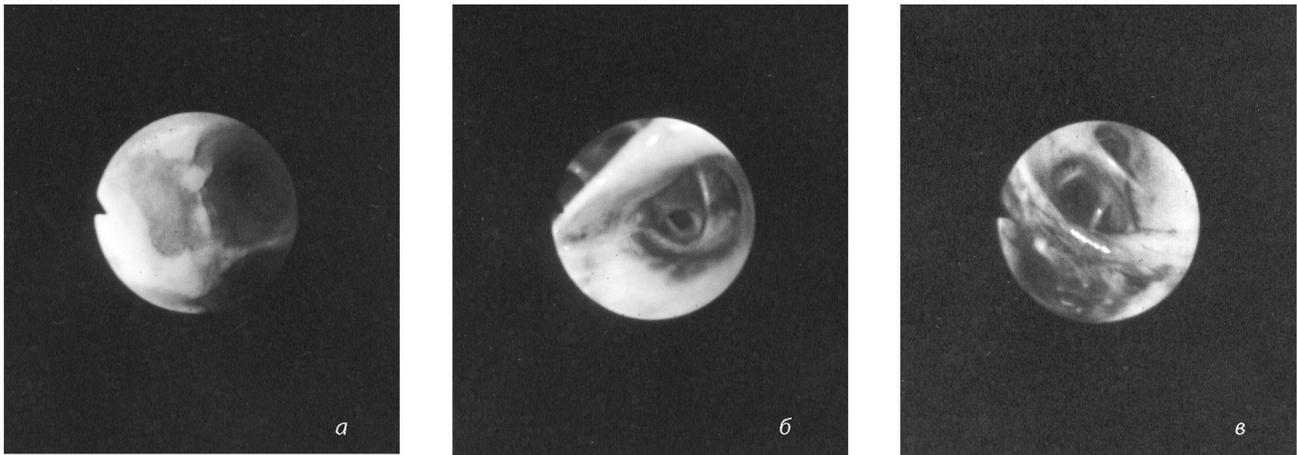


Рис. 2. Микотическое поражение трахеи и правого нижнедолевого бронха пациента А., 51 год (а – микоз трахеи, б – микоз правого нижнедолевого бронха, в – после удаления фибриновой пленки).

Клиническая картина инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелыми механическими травмами и ранениями, которым проводили ИВЛ, характеризовалась развитием к 3-м суткам слизисто-гнойного эндобронхита. Для профилактики и лечения инфекционных осложнений все пациенты в первые трое суток получали эмпирическую антибактериальную терапию (цефалоспорины 3 поколения, аминогликозиды 2 поколения и метронидазол) с последующим переходом к этиотропной терапии по данным микробиологического мониторинга.

В срок от 6 до 27 суток (в среднем — на 12 сутки) процесс принимал характер фибринозно-гнойного поражения. Для грибковых поражений ТБД было характерно появление белых фибриновых пленок на значительном протяжении трахеи и бронхов (Рис. 2). Первоначально эндоскопическая картина представляла собой очаговые фибриновые налеты в одном из нижнедолевых бронхов, в дальнейшем процесс распространялся в бронхи другого легкого и трахею и приобретал двусторонний характер. Фибриновый налет плотно прилегал к слизистой оболочке, не смывался водой, попытка его удаления сопровождалась кровоточивостью.

При обнаружении фибриновых пленок выполняли браш-биопсию, щипковую биопсию и смыв из бронхов для микробиологического исследования. При исследовании биоптатов у 24 (63,2%) пациентов было получено подтверждение грибкового поражения дыхательных путей. Цитологическая картина характеризовалась наличием нитей псевдомицелия в препарате, окрашенном по Романовскому-Гимза. При бактериологическом исследовании бронхоальвеолярной лаважной жидкости в 6-ти случаях была обнаружена *Pseudomonas aeruginosa*, в 18 случаях — *P. aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, в 6-ти случаях — *P. aeruginosa* в сочетании с *Enterobacteriaceae*, у 8-ми пациентов был выявлен рост энтеробактерий. У 14 пациентов (36,8%) в посевах были выявлены *Candida* spp. (у 12 — *C. albicans*, у 2 — *C. tropicalis*), чувствительные к флуконазолу.

У 10 пациентов, не получавших антимикотическую терапию и умерших в ранние сроки после травмы, сохранялись признаки грибкового поражения ТБД. Из 28 пострадавших от инфекционных осложнений бактериальной природы (сепсис, двусторонняя пневмония) умерло еще 9 пациентов. Вне зависимости от исхода основного заболевания, у пациентов, получавших флуконазол (200 мг/с, внутривенно), отмечали исчезновение фибринозного налета, динамику разрешения трахеобронхита в посттравматическом периоде. Таким образом, развитие фибринозно-гнойного эндобронхита у пациентов в ОРИТ специализированного хирургического стационара, находящихся в условиях ИВЛ, получающих антибактериальную терапию, проходило ряд стадий и было связано с присоединением грибковой инфекции, а также требовало назначения специфической антимикотической терапии (Рис. 3).

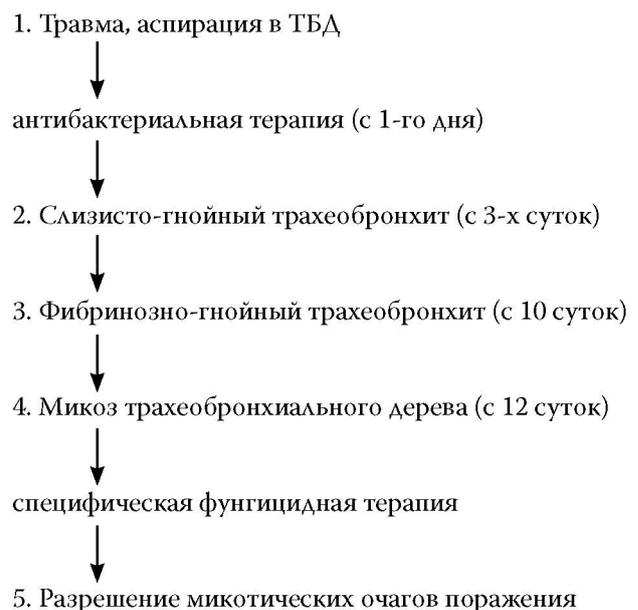


Рис. 3. Схема развития микотического поражения трахеобронхиального дерева у раненых и пострадавших.

Сочетанная травма и антибактериальная терапия с применением препаратов широкого спектра действия являются факторами риска развития кандидемии и диссеминированного кандидоза [7–9]. Одним из главных звеньев патогенеза кандидоза является нарушение функции эффекторного звена неспецифической резистентности – нейтрофильных гранулоцитов [10]. Изменение свойств нейтрофилов в сочетании с использованием в лечении раненых и пострадавших антибактериальных препаратов, механизм действия которых связан только с подавлением бактериального компонента, могут способствовать развитию грибкового поражения ТБД.

ВЫВОДЫ

1. Грибы относят к актуальным внутрибольничным патогенам – возбудителям инфекционных осложнений. Частота вызванных ими микст-инфекций

у раненых и пострадавших носит перемежающийся характер с тенденцией к нарастанию.

2. Нозокомиальный кандидоз дыхательных путей проявляется в форме микст-инфекции *Candida* spp. с грамотрицательными аэробными бактериями.

3. Развитие бронхокандидоза происходит в поздние сроки после травмы (в среднем — на 12 сутки). В этот же период отмечают снижение активности катионных белков и миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов периферической крови пострадавших.

4. Для своевременной диагностики кандидоза необходимо использование комплекса клинико-лабораторных и эпидемиологических методов.

5. Обнаружение грибов в материале дыхательных путей у раненых и пострадавших с тяжелой травмой, находящихся в условиях ИВЛ, является показанием к назначению специфического фунгицидного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богдатыев В.Е., Бурова С.А., Смирнов А.В. Грибковая инфекция в стационарах городской больницы // Успехи медицинской микологии. – М., 2004. – Т.4. – С. 11–12.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. – М., 2001. – 472 с.
3. Муноз П., Бурилло А, Боуза Э. Критерии назначения противогрибковой терапии при инфекциях, вызванных *Candida* spp. в отделениях интенсивной терапии // Клин. микробиология и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3, №1. – / С. 69–78.
4. Cornvell E.E., Belzberg H., Berne T.V. et al. The pattern of fungal infections in critically ill surgical patients // Am. Surg. – 1995. – №61. – P. 847–850.
5. Гуманенко Е.К. Сочетанные травмы с позиции объективной оценки тяжести травм: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 1992. – 50 с.
6. Гуманенко Е.К., Фахрутдинов А.М. Роль фибробронхоскопии в диагностике и лечении тяжелой механической травмы // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. — 2001. – Т. 160, №5. – С. 94–101.
7. Ариевич А.М., Степанищева З.Г. Кандидамикозы как осложнение антибиотикотерапии. – М.: Медицина, 1965. – 299 с.
8. Реброва Р.Н. Грибы рода *Candida* при бактериальных инфекциях. – М.: Медицина, 1979. – 256 с.
9. Vincent J.-L., Annassie E., Bruining H. et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic candida infection in surgical patients under intensive care // Intensive Care Med. – 1998. – №24. – P. 206–216.
10. Белянин В.А., Аравийский Р.А. Нарушение неспецифического звена резистентности – основа патогенеза кандидоза // Успехи медицинской микологии. – М., 2004. – Т.4. – С. 41–42.

Поступила в редакцию журнала 07.07.04

Рецензент: В.Б. Антонов

