

8. Реестр продукции, прошедшей государственную регистрацию (выданные Федеральной службой, включая Управление), 2012 год [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.fp.cgc.ru (дата обращения: 07.06.2012).

9. Шашина, Н. И. Научные основы разработки средств индивидуальной защиты людей от нападения иксодовых клещей — переносчиков опасных заболеваний : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Н. И. Шашина. — Москва, 2007. — 46 с.

10. Бюджетное учреждение Омской области «Территориальный центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств Омской области», 2012 год [Электронный ресурс]. — Режим доступа: www.omdrug.ru (дата обращения: 07.06.2012).

**ТРУБИНА Лариса Владимировна**, аспирантка кафедры фармации.

**ПЕНЬЕВСКАЯ Наталья Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии. Адрес для переписки: e-mail: larisa\_trubina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 12.09.2012 г.

© Л. В. Трубина, Н. А. Пеньевская

УДК 616.24-002-022.7-076+615.035:615.218

**С. Г. ФОМИНЫХ**

Омская государственная  
медицинская академия

## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ И ОЦЕНКА ГОДОВОЙ ДИНАМИКИ КАЧЕСТВЕННЫХ СВОЙСТВ РЕСПИРАТОРНЫХ ПАТОГЕНОВ КАК ОСНОВА ВНЕСЕНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В ПРОТОКОЛЫ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ**

Изучена динамика этиологической структуры нозокомиальных пневмоний у больных, находящихся на лечении в больнице скорой медицинской помощи, в течение семилетнего периода. При построении краткосрочного прогноза на ближайшие три года лидирующими респираторными возбудителями определены *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. На примере изучения динамики качественных свойств этих возбудителей в течение одного года показана возможность внесения клиническим фармакологом обоснованных предпочтений в больничный формуляр противомикробных средств и внедрения изменений в действующие протоколы лечения больных антимикробными препаратами.

**Ключевые слова:** клиническая фармакология, протоколы лечения, нозокомиальная пневмония, антимикробные средства, прогноз.

В последнее десятилетие клиническая фармакология развивается под особым вниманием общества к экономической составляющей медицины. Это позволило клинической фармакологии из академической науки превратиться в экономически рентабельную прикладную дисциплину [1]. Внедрение концепции доказательной медицины как концепции сознательного последовательного использования результатов высококачественных научных исследований для лечения больного в повседневную клиническую практику потребовало создания стандартов и протоколов лечения [2]. Последнее является частью формулярной системы, воплощающей этап стандартизации в медицине [3]. Эксперты утверждают, что внедрение протоколов лечения в Великобритании

снизило уровень врачебных ошибок до 9%, а в Российской Федерации — до 40% [2]. По нашим данным, затраты на антимикробные средства составляют до 60% всех расходов на лекарственные препараты денег [4], поэтому разработка методологии составления и обновления протоколов антимикробного лечения представляется наиболее важной задачей.

**Цель работы** — на примере изучения изменений в течение семи лет этиологической структуры нозокомиальных пневмоний, построения краткосрочного прогноза, изучения произошедших в продолжение последнего года изменений качественных свойств респираторных патогенов обосновать внесение клиническим фармакологом поправок в больничный формуляр антимикробных средств.

Таблица 1  
Этиологическая структура респираторных возбудителей при нозокомиальных пневмониях

Возбудитель, %	Год наблюдения						
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<i>Staphylococcus aureus</i>	20,68	20,65	22,42	22,40	31,49	18,14	16,52
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10,91	3,46	8,61	11,39	4,93	9,3	9,82
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,14	0,22	0,57	0,57	0,11	2,07	1,67
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,57	5,95	2,11	2,49	1,27	3,34	4,58
<i>Enterococcus faecalis</i>	7,65	0,65	2,84	0,68	0	1,60	0,33
<i>Streptococcus viridans</i>	0,28	0,22	0	0,57	0	0	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,52	0,86	0,32	0	0,67	0,34	0,67
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	0,43	0	0	0,11	0	0
Всего грам-положительных бактерий	41,75	32,44	36,8	38,1	38,58	34,79	33,59
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28,47	29,95	27,78	29,03	36,55	26,64	32,59
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15,01	13,41	15,52	15,23	8,74	10,68	11,05
<i>Escherichia coli</i>	2,55	2,38	5,28	4,45	4,48	10,79	8,93
<i>Acinetobacter</i> spp.	1,70	0,86	0,24	0,68	0,56	0,46	1,12
<i>Enterobacter</i> spp.	0	0	0	0,67	0,28	0	0,33
<i>Proteus mirabilis</i>	0,57	9,62	5,52	3,54	3,00	7,81	3,02
<i>Proteus vulgaris</i>	0,85	1,95	2,44	1,51	1,46	0,8	0,22
<i>Providencia rettgeri</i>	0,14	0,32	0	0	0,11	0,11	0,11
<i>Citrobacter</i> spp.	0,14	0,22	0	0	0	0	0,11
<i>Serratia marcescens</i>	0	0,22	0	0,15	0,11	0,23	0
Всего грам-отрицательных бактерий	49,43	58,93	56,78	54,59	58,51	57,52	57,48
<i>Candida</i> spp.	8,82	8,63	6,35	7,31	6,41	7,58	8,93
<i>Aspergilla niger</i>	0	0	0	0	0	0,11	0

**Материал и методы исследования.** Выделение и идентификация всех штаммов определенного вида микроорганизмов, полученных из мокроты больных, находящихся на лечении в БУЗОО «ГК БСМП № 1» г. Омска в период с 2005 по 2011 год, проводилась на постоянной основе. Чувствительность микроорганизмов определялась диско-диффузионным методом. Результаты оценивались в соответствии с МУК 4.2.1890-04 и рекомендациями CLSI2008 [5]. Кочечная мощность стационара на конец 2011 года составила 615 коек, к которым дополнительно было развернуто 87 реанимационных. Основной вид оказываемой неотложной помощи — хирургический, средний койко-день — 7,7. За 2011 год был госпитализирован 29 391 больной, показатель летальности составил 4,7<sup>1</sup>. В стационаре размещены ожоговый

центр областного значения, Центр лекарственных отравлений, сосудистый центр, консультативный хирургический центр, центр по оказанию помощи беременным женщинам с патологией мочевых путей и одна из самых мощных в г. Омске гнойно-септическая реанимация. Расчеты проведены на базе прикладного пакета статистических программ Statistica 6.0 [6]. Осуществлен углубленный анализ динамических рядов, рассчитаны темпы роста на цепном и базисном основании, произведена оценка тенденции динамики изменения структуры возбудителей нозокомиальных пневмоний (НП) методом наименьших квадратов, получен поисковый интервальный прогноз статистическим методом [6, 7]. Уровень значимости различий принят как  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В течение семи лет наблюдения в этиологической структуре НП преобладали представители грамотрицательных бактерий, причем существенных различий в величине их доли, а также доли грамположительных бактерий и грибов не происходило (рис. 1). Только в начале периода, с 2005 по 2006 год, почти на 10% увеличилась доля грамотрицательных бактерий, затем их «давление» в структуре НП оставалось неизменным (табл. 1), что характерно для лечебно-профилактических учреждений России подобного профиля [8]. В 2011 году бактериологическое исследование мокроты у больных с НП проводилось всего 528 раз. В 60 случаях роста не получено, в 44 случаях получен рост недифференцированных грамположительных микроорганизмов. На 424 оставшиеся бактериологические информативные исследования пришлось 940 микроорганизмов, что позволило думать о наличии по меньшей мере в каждом втором случае микст-инфекции. Таким образом, в структуре планируемых антимикробных препаратов (АМП) для лечения больных с НП 2/3 позиций должно отводиться на средства с грамотрицательной активностью, 1/3 — с грамположительной и 1/10 — на антимикотические препараты.

Среди грамотрицательных микроорганизмов лидировала *Klebsiella pneumoniae* (табл. 1). В 2009 году коэффициент прироста на базисном основании был самым высоким и составил 1,28%, доля этого возбудителя — 36,55%. Построение прогноза методом наименьших квадратов с помощью полиномиального тренда ( $r^2 = 0,13$ ) показывает, что и в ближайшие три года каждый третий «респираторный» возбудитель окажется *Klebsiella pneumoniae* (рис. 2).

При исследовании показателей диаметров зон торможения роста колоний (дЗТРК) *Klebsiella pneumoniae* цефалоспорины получены данные, свидетельствующие о крайне низком потенциале этих АМП в отношении больных с НП. Так, средняя величина («М») дЗТРК на цефтриаксон составила 4,76 мм при контрольном значении<sup>2</sup> («К») 21 мм, медиана<sup>3</sup> ( $M_{50}$ ) и нижний квартиль<sup>4</sup> ( $V_{25}$ ) оказались нулевыми, а верхний квартиль<sup>5</sup> ( $V_{75}$ ) всего за год снизился с 15 до 10 мм (табл. 2). Такими же «беспомощными» выглядят цефотаксим и цефепим (табл. 2). Иная характеристика у цефоперазона/сульбактама, для которого «М» дЗТРК оказалась 21,99 мм, при «К» — 21 мм,  $M_{50}$  — 24 мм,  $V_{25}$  — 21 мм и  $V_{75}$  — 26 мм (табл. 2), что говорит о высоком потенциале этой комбинации у больных с НП. Интересные данные получены в отношении тикарцилина: «М» дЗТРК — 23,71 мм,  $M_{50}$  — 24 мм,  $V_{25}$  — 24 мм,  $V_{75}$  — 25 мм, «К» — 21 мм. Этот полусинтетический пенициллин не присутствовал ранее в больничном формуляре, но в сочетании с клавулановой кислотой стал «победителем» элек-

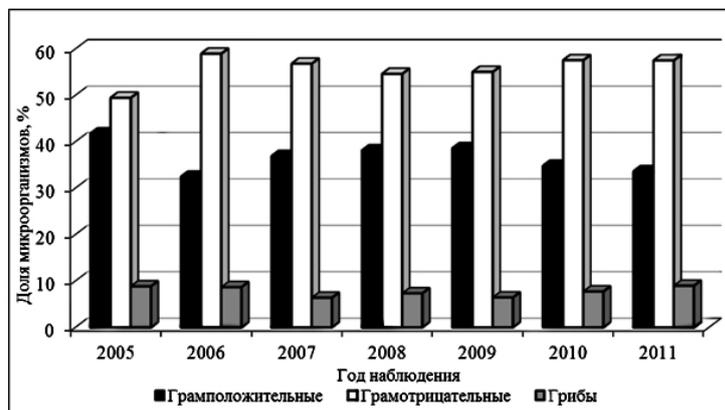


Рис. 1. Представительства микроорганизмов разных семейств и грибов в этиологической структуре нозокомиальных пневмоний

Таблица 2

*Klebsiella pneumoniae* и антимикробные средства в 2011 году

Препарат	Статистический показатель					
	К	n	M	M <sub>50</sub>	V <sub>25</sub>	V <sub>75</sub>
Тикарциллин	20	21	23,71	24	24	26
Цефотаксим	21	120 (108)	4,37 (3,31)	0 (0)	0 (0)	0 (15)
Цефтриаксон	22	250 (130)	4,76 (4,2)	0 (0)	0 (0)	10 (15)
Цефоперазон/ сульбактам	21	75	21,99	24	21	26
Цефепим	18	221 (223)	5,53 (5,45)	0 (0)	0 (0)	12 (21)
Амикацин	17	290 (232)	13,47 (10,52)	16 (10)	0 (0)	23 (24)
Офлоксацин	16	119 (48)	17,18 (15,48)	21 (19)	10 (0)	24 (28)
Ципрофлоксацин	21	134 (173)	8,23 (9,19)	0 (0)	0 (0)	21 (26)
Левифлоксацин	17	114 (118)	12,89 (11,78)	15 (13,5)	0 (0)	24 (26)
Моксифлоксацин	18	144 (134)	12,01 (9,55)	14 (13,5)	0 (0)	18 (26)
Имипенем/ циластатин	16	142 (69)	21,38 (24,26)	23,5 (24)	17 (19)	27 (30)
Меропенем	16	147 (163)	17,21 (21,37)	20 (21)	0 (15)	26 (29)

Примечание, здесь и далее. К — контрольное значение показателя торможения диаметра зоны роста, n — число случаев, M — среднее значение вариационного ряда, M<sub>50</sub> — медиана, V<sub>25</sub> — показатель 25-го перцентиля, V<sub>75</sub> — показатель 75-го перцентиля. В скобках представлены значения показателей предшествующего, 2010 года.

Таблица 3

*Staphylococcus aureus* и антимикробные средства в 2011 году

Препарат	Статистический показатель					
	К	n	M	M <sub>50</sub>	V <sub>25</sub>	V <sub>75</sub>
Цефазолин	18	147 (158)	7,77 (5,92)	0 (0)	0 (0)	23 (25)
Рифампицин	20	146 (159)	18,48 (14,23)	20,5 (16)	0 (0)	30 (30)
Офлоксацин	16	61 (61)	20,97 (19,1)	24 (18)	18 (13)	26 (29)
Ципрофлоксацин	21	62 (102)	15,05 (10,2)	15 (10)	9 (0)	24 (25)
Моксифлоксацин	18	57 (116)	20,63 (21,87)	21 (21)	18 (16)	24 (30)
Ванкомицин	15	152 (159)	20,16 (18,43)	20 (18)	18 (14)	21 (24)
Линезолид	21	120 (62)	27,33 (27,69)	27 (27)	25 (24)	30 (36)
Имипенем/ циластатин	16	62 (36)	10,76 (14,44)	0 (13,5)	0 (0)	24 (30)
Меропенем	16	83 (122)	13,23 (13,27)	0 (10,5)	0 (0)	29 (32)

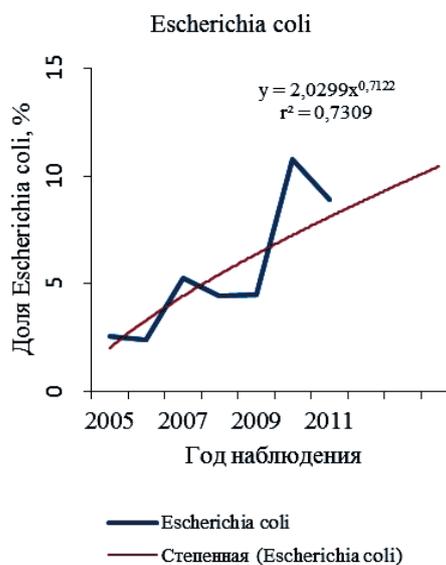
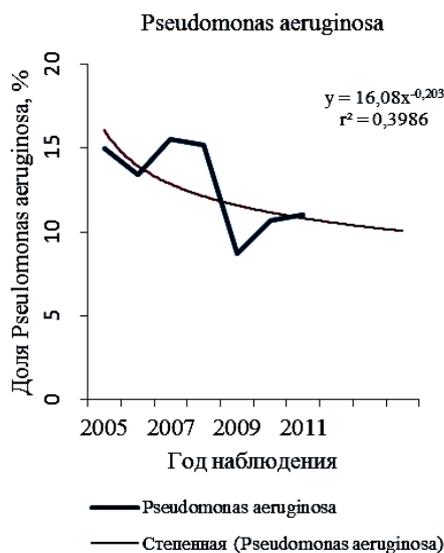
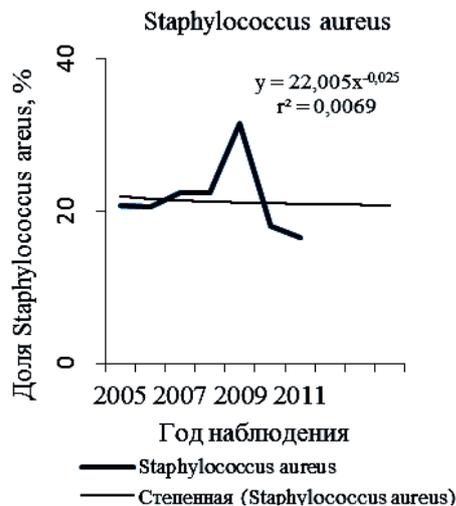
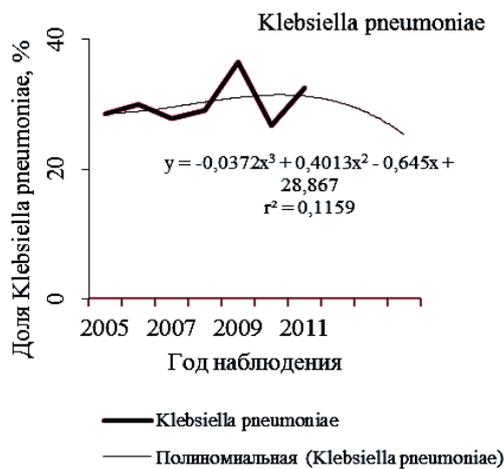


Рис. 2. Динамика содержания основных «респираторных» патогенов за период с 2005 по 2011 год и краткосрочный прогноз их представительства

тронных торгов в IV квартале прошлого года. Таким образом, к моменту его поступления в стационар тикарциллин сам по себе имел «выгодную репутацию» и отличный прогноз успешного применения при лечении больных НП клебсиеллезной этиологии. Последнее обстоятельство подчеркивает важность тестирования чувствительности микроорганизмов не только к широко применяемым АМП, но и ко всему арсеналу возможно эффективных препаратов, чей ряд постоянно пополняется. Подтверждать отсутствие эффекта многочисленными тестами вряд ли экономически целесообразно, если ответ колоний на антибиотик очевиден. Например, как в случае исследования амикацина, чувствительность к которому определяли 290 раз в 2011 году, хотя уже в 2010-м она была близка к нулевой (табл. 2). В это же время многие потенциально эффективные в отношении *Klebsiella pneumoniae* АМП остались неисследованными: цефтазидим, азтреонам, тикарцилина/клавуланат, пиперациллин, пиперацилина/тазобактам, нетилмицин, тобрамицин. Особенно трагичной видится «судьба» ципрофлоксацина. В 2009–2010 годах этот фторхинолон, традиционно используемый в виде брендированных дженериков, был заменен на иные дженерики. В 2010 году при значении «К» дЗТРК = 21 мм «М» дЗТРК ципрофлоксацином

составила всего 9,19 мм, а в 2011-м — еще меньше — 8,23 мм. При этом  $V_{25}$  в 2010 году был существенно превышающим «К» — 26 мм, а в 2011-м эти показатели сравнялись (табл. 2). При такой тенденции даже у четверти потенциальных потребителей препарат может не оказать antimicrobial эффекта. Иная характеристика у офлоксацина, отсутствующего до 2012 года в больничном формуляре АМП. В частности, «М» дЗТРК составила 17,18 мм,  $M_{50}$  — 21 мм,  $V_{25}$  — 10 мм,  $V_{75}$  — 24 мм, «К» = 16 мм (табл. 2). Понятно, что при составлении формуляра АМП на текущий год выбор был сделан в пользу офлоксацина, чей лечебный эффект может оказаться достаточным у 2/3 потенциальных больных. «Золотым запасом» грамтрицательных АМП были и остаются карбапенемы. Но динамика качественных свойств *Klebsiella pneumoniae* к имипенему/циластатину и меропенему в течение последнего года отличалась. Так, к имипенему/циластатину, в 2011 году остававшемуся в данном стационаре оригинальным, отмечали лишь некоторое снижение статистических показателей:  $V_{25}$  с 19 мм в 2010 году стал 17 мм при «К» = 16 мм (табл. 2). В то же время к меропенему, замененному на дженерический препарат, «М» дЗТРК с 21,37 мм в 2010 году снизилась до 17,21 мм («К» = 16 мм), а  $V_{25}$  с 15 мм стал равен нулю! Последнее означает, что

25% больных с НП, в том числе родильниц с послеродовым сепсисом или детей, переживших ожоговый шок, могут не откликнуться выздоровлением на этот препарат резерва.

Интересно оценить качественные свойства второго по встречаемости возбудителя — *Staphylococcus aureus*. Особенно большая (31,49%) доля *Staphylococcus aureus* отмечалась в 2009 году, когда коэффициент прироста на базисном основании составил 1,52% (табл. 1). В ближайшие годы каждый пятый «респираторный» патоген, как видно на рис. 2, будет именно *Staphylococcus aureus* ( $r^2=0,01$ ). Несмотря на неоднократно обсуждаемую целесообразность тестирования чувствительности колоний *Staphylococcus aureus* к бензилпенициллину и оксациллину [9], мы вновь столкнулись с определением свойств стафилококка к цефазолину («М» dЗТРК — 7,77 мм,  $M_{50}$  и  $V_{25}$  — нулевые,  $V_{75}$  — 23 мм, «К» = 18 мм), имипенему/циластатину («М» dЗТРК — 10,76 мм,  $M_{50}$  и  $V_{25}$  — нулевые,  $V_{75}$  — 24 мм, «К» = 16 мм) и меропенему («М» dЗТРК — 13,23 мм,  $M_{50}$  и  $V_{25}$  — нулевые,  $V_{75}$  — 23 мм, «К» = 16 мм; табл. 3). Обращаем внимание на то, что в исследуемом контингенте больных (не более 5%!) из мокроты выделен *Staphylococcus aureus*, по качественным свойствам принадлежащий к MRSA (табл. 3). Неудивительно, что 100%-я чувствительность определена к ванкомицину («М» dЗТРК — 20,16 мм,  $M_{50}$  — 20 мм,  $V_{25}$  — 18 мм,  $V_{75}$  — 21 мм, «К» = 15 мм) и линезолиду («М» dЗТРК — 27,33 мм,  $M_{50}$  — 27 мм,  $V_{25}$  — 25 мм,  $V_{75}$  — 30 мм, «К» = 21 мм), 75%-я — к рифампицину («М» dЗТРК — 18,48 мм,  $M_{50}$  — 20,5 мм,  $V_{25}$  — 0 мм,  $V_{75}$  — 30 мм, «К» = 20 мм; табл. 3). Интересным результатом является ответ колоний *Staphylococcus aureus* на фторхинолоны. В частности, при неперспективности применения ципрофлоксацина («М» dЗТРК — 15,05 мм,  $M_{50}$  — 15 мм,  $V_{25}$  — 9 мм,  $V_{75}$  — 24 мм, «К» = 21 мм) обнадеживающие результаты продемонстрированы не только к моксифлоксацину («М» dЗТРК — 20,63 мм,  $M_{50}$  — 21 мм,  $V_{25}$  — 18 мм,  $V_{75}$  — 24 мм, «К» = 18 мм), что объяснимо с точки зрения фармакодинамики препарата, но и к офлоксацину («М» dЗТРК — 20,97 мм,  $M_{50}$  — 24 мм,  $V_{25}$  — 18 мм,  $V_{75}$  — 26 мм, «К» = 16 мм; табл. 3), что может объясняться редкостью применения последнего в данном лечебно-профилактическом учреждении.

**Заключение.** В ближайшие три года представительство в этиологической структуре нозокомиальных пневмоний *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* будет доминирующим. Изучение клиническим фармакологом состава микробиологической флоры, особенностей забора материала на исследование и анализ его результатов, оценка качественных свойств патогенов позволили обозначить количественную составляющую больничного формуляра антимикробных препаратов и его наполнение не только конкретными наименованиями лекарственных препаратов, но и с обоснованным предпочтением лекарственных средств определенных производителей. Последнее предопределяет инновационную реализацию принципов фармакоэкономики, направленных на максимально эффективное использование ресурсов при оказании неотложной медицинской помощи жителям г. Омска и Омской области.

#### Примечания

<sup>1</sup> Официальные данные государственного годового статистического отчета в органы управления областным здравоохранением (завотделом статистики Л. А. Зубенко).

<sup>2</sup> «К» — контрольное значение представлено из таблицы интерпретации значений диаметров зон задержки роста при определении чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, представленной заводом-изготовителем дисков.

<sup>3</sup>  $M_{50}$  (медиана) — варианта, которая находится в середине вариационного ряда и делит его значения пополам. Половина признаков имеют значение меньшее, чем значение медианы, а половина — большее.

<sup>4</sup>  $V_{25}$  — 25-й перцентиль, или нижний квартиль, отделяет варианты, числовые значения которых не превышают 25% максимально возможных в данном ряду.

<sup>5</sup>  $V_{75}$  — 75-й перцентиль, или верхний квартиль, отделяет варианты величиной 75% от максимально возможных в данном вариационном ряду, но не от контрольного показателя зоны торможения роста исследуемых колоний микроорганизмов.

#### Библиографический список

1. Белоусов, Ю. Б. Перспективы для клинического фармаколога / Ю. Б. Белоусов // Качественная клиническая практика. — 2002. — № 2. — С. 64–66.
2. Хаджидис, А. К. Проблема лекарственной терапии и клинической фармакологии на современном этапе [Электронный ресурс] / А. К. Хаджидис // Terra medica. — Режим доступа: [http://www.terramedica.spb.ru/6\\_2007/xadgidis.htm](http://www.terramedica.spb.ru/6_2007/xadgidis.htm) (дата обращения: 30.06.2012).
3. Каргин, В. Д. Актуальные вопросы стандартизации в клинической трансфузиологии / В. Д. Каргин, В. Е. Солдатенков, К. Ю. Литманович // Трансфузиология. — 2004. — № 3. — С. 34–46.
4. Фоминых, С. Г. Потенциал противомикробных средств для лечения нозокомиальных пневмоний в условиях больницы скорой медицинской помощи / С. Г. Фоминых // Инфекции в хирургии. — 2011. — Т. 9, № 2. — С. 7–43.
5. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам : методические указания МУК 4.2.1890-04 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2004. — Т. 6, № 4. — С. 306–359.
6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. — 3-е изд. — М.: МедиаСфера, 2006. — 312 с.
7. Гудинова, Ж. В. Дружелюбная статистика: анализ и прогнозирование: пошаговые инструкции : пособие для врачей, научных работников, студентов / Ж. В. Гудинова. — Омск, 2007. — 56 с.
8. Нозокомиальная пневмония у взрослых : практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А. Г. Чучалин [и др.] // Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Вып. 2 / под ред. Р. С. Козлова, А. В. Дехнича. — Смоленск: МАКМАХ, 2007. — С. 305–352.
9. Фоминых, С. Г. Раневые инфекции: значение микробиологического мониторинга при составлении больничного формуляра антимикробных препаратов / С. Г. Фоминых // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2011. — Т. 13, № 4. — С. 368–375.

**ФОМИНЫХ Стелла Геннадьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии.  
Адрес для переписки: e-mail: stella\_fominyh@mail.ru

Статья поступила в редакцию 12.09.2012 г.

© С. Г. Фоминых