

СТРУКТУРА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВЕНТИЛЯТОР- АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЙ В ОРИТ-2 МУЗ ОГКБ № 1 им. КАБАНОВА А. Н.

На основании проведенных исследований выявлены основные возбудители пневмоний, связанных с искусственной вентиляцией лёгких, у больных с тяжёлой черепно-мозговой травмой в отделении реанимации и интенсивной терапии и определена их антибиотикорезистентность к основным антибактериальным препаратам, что является важнейшим фактором для назначения рациональной эмпирической терапии.

Ключевые слова: возбудители, антибиотикорезистентность, вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП).

Одной из серьёзных проблем в практике работы отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) является внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония. Различные инфекционные осложнения остаются частой причиной смерти госпитализированных больных, значительно увеличивая длительность стационарного лечения.

Нозокомиальная пневмония (НП) занимает третье место по распространённости в структуре всех госпитальных инфекционных осложнений, уступая инфекциям мягких тканей и мочевыводящих путей, и составляет 15-18%. НП связана с высокой летальностью, составляя 20-50% или даже более в зависимости от основного заболевания, возбудителя и адекватности лечебной тактики. При этом в 33-70% случаев летальные исходы непосредственно связаны с НП [1, 2, 3, 4].

Нозокомиальная пневмония (НП) развивается через 48 и более часов после госпитализации пациента в стационар, при этом какая-либо инфекция в инкубационном периоде на момент поступления его в больницу отсутствует [5]. Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) — это частный случай НП, развивающийся у больных, которым требуется проведение в течение длительного времени аппаратной искусственной или вспомогательной вентиляции лёгких (ИВЛ). Как показывают клинические наблюде-

ния, возникновение ВАП возможно и ранее 48 часов, особенно у больных, находящихся в критическом состоянии. По мнению Б. Р. Гельфанда, применительно к ВАП этот срок следует сократить до 24 часов.

При проведении ИВЛ частота развития ВАП может превышать 60%. Каждый день пребывания в ОРИТ при проведении в ИВЛ увеличивает риск развития ВАП на 1-3%. Общий уровень летальности среди пациентов с ВАП достигает 60-80% [5].

В ОРИТ риск развития инфекционных осложнений в 5-10 раз выше, чем у больных в отделениях общего профиля: инфекции в реанимации составляют 25% от всех госпитальных инфекций. Частота инфекций в ОРИТ больниц разных стран Европы колеблется от 7 до 32%, увеличиваясь до 48-79% у больных, находящихся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Наиболее частыми и опасными среди них являются инфекции нижних дыхательных путей, летальность при которых составляет 33% (при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, — до 70%) [6].

Существует общее мнение, что возбудители пневмонии, обладающие высоким уровнем резистентности к антибиотикам (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., MRSA), могут приводить к более высокой летальности, чем чувствительные к антибиотикам (*H. influenzae*, MSSA). Даже среди бактерий одного рода инфекций, вызванные резистентными штаммами, могут приво-

Наиболее частые возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ-2 за 2005–2007 гг.

Таблица 1

	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Proteus</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Citrobacter</i> spp.	<i>E. coli</i>	НГОБ	<i>S. aureus</i>	Коагулазонегативные стафилококки	Энтерококки	Грибы р. <i>Candida</i>	Ассоциации м/о + м/о	Ассоциации м/о + грибы	Число штаммов	Количество «+» проб
2005 г.	56	25	30	23	5	5	3	42	11	0	17	46	17	217	134
2006 г.	78	37	19	6	10	8	3	60	18	4	25	55	20	268	172
2007 г.	63	36	13	6	6	4	14	37	12	2	43	44	37	236	144
Всего	197	98	62	35	21	17	20	139	41	6	85	145	74	721	450
Доля в %	27,3	13,6	8,6	4,9	2,9	2,3	2,8	19,3	5,7	0,8	11,8	30,8	15,7	100	100

доть к более высокой летальности пациентов с НПивл (точно так же и другими нозокомиальными инфекциями), чем инфекции, вызванные возбудителями с обычной резистентностью.

Выбор антибактериального препарата может осуществляться на основании установленной чувствительности к антибиотикам — такую терапию определяют как этиотропную. В других ситуациях, когда возбудитель неизвестен, назначение препарата осуществляется на основании эмпирического подхода. В последнем случае выбор антибиотика основывается на вероятном спектре микроорганизмов, вызывающих инфекцию определенной локализации, и знания основных тенденций антибиотикорезистентности наиболее вероятных возбудителей. В клинической практике наиболее часто врач вынужден назначать антибактериальный препарат эмпирически, до уточнения этиологии заболевания [6].

Сравнительно недавно показано, что при неадекватной эмпирической терапии летальность пациентов НПивл оказалась выше, чем пациентов с адекватной терапией. Еще более важным в этих исследованиях было выявление высокого риска смерти у пациентов с неадекватной антибактериальной терапией, даже если у них проводилась коррекция терапии на основании данных микробиологического исследования. Несколько исследователей независимо друг от друга обнаружили, что возбудитель НПивл и особенности его фенотипа резистентности являются важным прогностическим признаком исхода заболевания [4].

Целью работы явилось изучение распространенности и структуры возбудителей НПивл, исследование антибиотикорезистентности нозокомиальных возбудителей к антибиотикам в отделении нейрореанимации (ОРИТ-2) Омской городской клинической больницы №1 им. Кабанова А. Н.

Материалы и методы

Изучению подлежали штаммы микроорганизмов и грибов, выделенные из материала, полученного при помощи бронхоальвеолярного лаважа у интубированных больных и других субстратов от 484 пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ-2 в 2005 — 2007 годах.

В целом были выделены и подвергнуты бактериологическому исследованию 721 штамм грамотрицательных и грамположительных аэробных, факультативноанаэробных микроорганизмов и грибов. Идентификация штаммов, чувствительность (резистентность) выделенных патогенов к химиотерапевтическим средствам определялось с использованием полуавтоматизированной системы MicroScan AutoScan-4 с применением тест-систем Pos BP Combo Panel Type 20 и Neg BP Combo Panel Type 12.

Результаты исследований

По нашим данным наиболее частым осложнением у пациентов ОРИТ-2 являлись пневмонии. Это хорошо прослеживается в структуре исследований (93% всех исследований приходятся на исследования содержимого нижнего отдела респираторного тракта). Из 721 штаммов микроорганизмов и грибов 660 были выделены из отделяемого дыхательных путей (91,5%) и лишь 61 штамм (8,5%) — из другого биоматериала. Наиболее частые возбудители нозокомиальных инфекций, выделенные в ОРИТ-2 за 2005 — 2007 гг., представлены в табл. 1.

Возбудители НПивл могут быть разделены на три группы: 1) эндогенные (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, чувствительный к метициллину *S. aureus* — MSSA); 2) экзогенные (резистентные

Таблица 2

Грибы р. *Candida*,
высеваемые в ОРИТ-2 в 2005–2007 гг.

Годы	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. zeylanoides</i>	<i>C. cruzi</i>	Всего
2005 год	15	2				17
2006 год	18	2	4	1		25
2007 год	19	7	15		2	43
Итого:	52	11	19	1	2	85
Доля в %	61,1	12,9	22,4	1,2	2,4	100

Таблица 3

Распространенность
резистентных штаммов *Klebsiella spp.* в %

Антибиотики	2005 г.	2006 г.	2007 г.
Амоксиклав	33	35	24
Ампициллин	100	100	100
Ампициллин/ сульбактам	95	97	91
Ципрофлоксацин	56	67	77
Левифлоксацин	47	51	49
Цефазолин	95	97	98
Цефтриаксон	92	99	98
Цефотаксим	95	98	98
Цефтазидим	92	94	93
Цефоперазон	89	96	94
Цефепим	69	75	не опред.
Имипенем	0	0	7
Меропенем	0	0	5
Амикацин	69	71	67
Гентамицин	92	95	91
Пиперацillin	100	100	100

Таблица 4

Распространенность
резистентных штаммов *Proteus spp.* в %

Антибиотики	2005 г.	2006 г.	2007 г.
Амоксиклав	0	0	54
Ампициллин	100	100	100
Ципрофлоксацин	63	67	85
Левифлоксацин	27	33	46
Цефотаксим	96	100	100
Цефтазидим	36	33	68
Цефоперазон	82	95	94
Сульперазон	19	14	не опред.
Цефепим	72	75	не опред.
Имипенем	5	9	31
Меропенем	6	9	36
Амикацин	76	92	92
Гентамицин	92	94	100
Пиперацillin	100	100	100

**Распространенность
резистентных штаммов *P. aeruginosa* в %**

Антибиотики	2005 г.	2006 г.	2007 г.
Цефотаксим	96	92	100
Цефтазидим	76	88	86
Цефоперозон	87	92	88
Имипенем	38	62	62
Меропенем	35	56	63
Ципрофлоксацин	74	81	85
Левифлоксацин	67	79	87
Гентамицин	89	92	100
Амикацин	87	92	91
Пиперацillin	92	90	91

Таблица 5

**Распространенность
резистентных штаммов *S. aureus* в %**

Антибиотики	2005 г.	2006 г.	2007 г.
Ампициллин	96	98	100
Ампициллин/ сульбактам	91	93	87
Пенициллин	100	100	100
Оксациллин	86	90	92
Цефазолин	99	98	98
Имипенем	95	96	95
Клиндамицин	69	84	79
Эритромицин	67	78	82
Гентамицин	82	85	91
Левифлоксацин	52	55	72
Офлоксацин	51	60	97
Рифампицин	40	43	66
Ванкомицин	0	2	8
Линезолид	0	0	0

Таблица 6

к метициллину *S. aureus* — MRSA) и *Acinetobacter baumannii*; 3) возбудители, которые в зависимости от обстоятельств и состояния пациента могут быть эндогенными или экзогенными (*P. aeruginosa*).

Прогноз ВАП, развивающейся в более ранние сроки с момента интубации и проведения ИВЛ (<5 дней), обычно благоприятный в связи с обсеменением *S. pneumoniae*, *H. Influenza* с достаточной чувствительностью. Ранний переход к самостоятельному дыханию позволяет вообще избежать ВАП. Наибольшую опасность представляют полирезистентные штаммы грамотрицательной флоры, встречающейся наиболее часто (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), реже — *S. aureus* (MRSA).

Каждая из групп микроорганизмов является фактором риска НПИВЛ. Для развития инфекций, вызванных эндогенной флорой, не имеет значение, в каком именно отделении находится пациент, применялись ли антибиотики и имеется ли хроническая патология. Для инфекций, вызванных экзогенной флорой, факторами риска являются предшествующее применение антибиотиков, колонизация госпитальной флорой, госпитализация в определенные отделения, навыки и привычка мытья рук персонала, непосредственно работающих с больными. Факторы риска экзогенной

флоры специфичны для различных больниц и даже разных ОРИТ одной больницы.

Наиболее частыми возбудителями инфекций в реанимации, по данным EPIC Study, являются различные стафилококки (*Staphylococcus aureus* — 30%, *Staphylococcus* spp — 19%) и *P. aeruginosa* (29%). Частыми патогенами являются также другие грамотрицательные бактерии, прежде всего *E. coli* (13%), *Acinetobacter* spp. (9%), *Klebsiella* spp. (8%), *Enterobacter* spp. (7%), *Proteus* spp. (6%). Среди грамположительных микроорганизмов большое значение имеют также *Enterococcus* spp. (12%) *Streptococcus* spp (7%). Возбудители различных инфекций в отделениях общего профиля и в отделениях реанимации во многих случаях существенно различаются. В ОРИТ преобладают так называемые проблемные микроорганизмы. Эти микроорганизмы, как правило, характеризуются устойчивостью ко многим антибактериальным средствам [1].

В нашем исследовании «микробиологический пейзаж» возбудителей был представлен, как и в предыдущие годы прежде, всего, грамотрицательными микроорганизмами — 63,5% (в 2002 — 2004 гг. — 62%). Из них 47,1% приходится на представителей семейства *Enterobacteriaceae* и 16,4% на НФГОБ (неферментирующие грамотрицательные бактерии), в т. ч. на *P. aeruginosa*.

Наиболее частыми грамотрицательными возбудителями явились *Klebsiella* spp. (27%), *P. aeruginosa* (13,6%) *Proteus* spp. (8,6%).. На их долю приходится почти половина случаев (49,2%). Эти возбудители являлись основными и в предыдущие годы (2003 г., 2004 г.). При этом прослеживается тенденция роста, в течении анализируемого периода, осложнений, связанных с *Klebsiella* spp. (2004 г. — 17,8%, 2005 г. — 25,8%, 2006 г. — 29,1% случаев). Если в микробном спектре мониторинга 2002-2004 гг. преобладал *Proteus* spp. (на его долю приходилось в среднем — 28%), то его роль в возникновении инфекционных осложнений в настоящее время значительно снизилась (2005 г. — 13,8%, 2006 г. — 7,1%; 2007 г. — 5,5%). Микробиологический мониторинг показывает, что уровень выделения (доля в %) *P. aeruginosa* каждый год незначительно, но увеличивается (2004 г. — 9,9%; 2005 г. — 11,5%; 2006 г. — 13,8%; 2007 г. — 15,3%).

На грамположительные бактерии приходится 25,8%. *Staphylococcus aureus* занимает лидирующее место (19,3%). Практически всегда он выделялся в ассоциациях с грамотрицательными микроорганизмами. С каждым годом происходит рост осложнений, вызванных присоединением стафилококковых инфекций. Ассоциации грамотрицательных микроорганизмов и стафилококков выявлялись с частотой: в 2004 г. — 10,1%, 2005 г. — 19,4%, 2006 г. — 22,4%; 2007 г. — 22,9%.

При исследовании отделяемого дыхательных путей у интубированных пациентов в 48,6% случаев выделялись ассоциации. Из них ассоциации микроорганизмов (грамотрицательных или грамотрицательных и грамположительных) — 32,2% и ассоциации микроорганизмов с грибами — 16,4%.

К бактериальным возбудителям в 16,4% присоединялись грибы (2005 г. — 12,7%, 2006 г. — 11%, 2007 г. — 25,7%). Грибы высевались в умеренном и массивном количестве у пациентов, находящихся на мощной антибиотикотерапии более двух недель. Грибковый пейзаж представлен в табл. 2.

Грибы, выделяемые из субстратов пациентов представлены в основном видом *Candida albicans* (81,5%). За последний год часто выделялась *C. glabrata* (34,9%).

В таблицах 3, 4 и 5 приведены данные об антибио-

тикорезистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ-2 за 2005 — 2007 г.

Необходимо отметить, что вышеперечисленные возбудители обладают полирезистентностью. Если анализ микробиологического мониторинга, проведенный в 2002 — 2004 годах в ОРИТ-2, позволил определить, что препаратами выбора являются амикацин, цефоперазон, цiproфлоксацин, которые широко использовались в лечении больных ОРИТ-2, то мониторинг 2005 — 2007 годов показал, что данные препараты оказались, в настоящее время, не эффективны в отношении нозокомиальных штаммов грамотрицательных микроорганизмов. По этим данным сохраняется наиболее высокий уровень резистентности штаммов грамотрицательных микроорганизмов к ампициллину, гентамицину, цефалоспорином 1 — 4 поколений. Произошел рост резистентных штаммов к антибиотикам, которые были рекомендованы, как препараты выбора: цiproфлоксацину, цефоперазону, амикацину. Выделенные внутрибольничные штаммы *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp имеют хорошую чувствительность к имипенему и меропенему. У более половины штаммов *P. aeruginosa* отмечена резистентность к большинству антибиотиков: цефотаксиму, цефтазидиму, цефоперазону, цiproфлоксацину, левофлоксацину, гентамицину, амикацину, пиперациллину. Из всех исследованных антибиотиков наибольшей активностью в отношении *P. aeruginosa* обладали меропенем и имипенем, но тем не менее резистентность к ним в 2007 году составила соответственно 63% и 62%. При этом следует учитывать, что имеется тенденция к росту резистентных штаммов к данным препаратам.

За 2005 — 2007 гг. в ОРИТ-2 происходит постепенный рост метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* и в 2007 году их число составило 92%, что представлено в табл. 6. Эти штаммы стафилококка характеризуются устойчивостью к оксациллину и другим бета-лактамам антибиотикам. Сохраняется чувствительность возбудителя к рифампицину, офлоксацину. Ванкомицин и линезолид имеют высокую активность в отношении этих микроорганизмов. По нашим данным появились ванкомицинрезистентные штаммы, что требует дальнейшего их изучения.

В многопрофильном стационаре МУЗ ОГКБ №1 им. Кабанова А. Н. впервые представлена этиологическая структура нозокомиальных пневмоний у пациентов с ЧМТ и определена активность широкого ряда антибиотиков в отношении ведущих этиологических агентов с помощью современного метода исследования.

Таким образом, программа эмпирической рациональной терапии в многопрофильной больнице в ОРИТ должна разрабатываться на основании локального мониторинга о возбудителях и их чувствительности к антибиотикам. Это позволит оптимизировать лечение и улучшить прогноз больных в ОРИТ.

Анализ микробиологического мониторинга за 2005 — 2007 годы позволяет сделать следующие выводы:

1. Наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций в ОРИТ-2 МУЗ ОГКБ №1 явились грамотрицательные микроорганизмы, представленные бактериями семейства *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., и неферментирующими грамотрицательными бактериями (НГОВ): *P. aeruginosa*.

2. В последние годы возросла роль *Klebsiella* spp в возникновении внутрибольничных инфекций (2007 год — 26,7%).

3. Высокий уровень резистентности штаммов грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций к антимикробным препаратам амикацину,

цефоперазону, цiproфлоксацину не позволяет их рассматривать как препараты выбора при лечении нозокомиальных инфекций.

4. Сохраняется чувствительность большинства грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) к левофлоксацину.

5. Наиболее активными антимикробными препаратами в отношении подавляющего большинства грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций являются имипенем и меропенем, что следует учитывать при назначении адекватной эмпирической антибактериальной терапии, до получения данных микробиологического исследования.

6. К 2007 году доля MRSA в ОРИТ-2 составила 92%.

7. Сохраняется чувствительность большинства грамположительных возбудителей нозокомиальных инфекций (MRSA) к рифампицину.

8. Наиболее активными препаратами в отношении MRSA являются ванкомицин, линезолид.

9. У 1/3 пациентов (32,2%) ОРИТ-2 НПив вызваны смешанной грамположительной и грамотрицательной микрофлорой и у 16,4% пациентов — бактериальной микрофлорой и грибами. Это следует учитывать при назначении комплексной терапии у тяжелых больных.

10. В ОРИТ и других хирургических отделениях стационара необходимо проводить постоянный мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций и их резистентностью к антимикробным препаратам.

Данные выводы в своей работе могут использовать врачи: реаниматологи, клинические фармакологи, хирурги, микробиологи. Данные об антибиотикорезистентности возбудителей к антимикробным препаратам можно рекомендовать использовать при составлении формулярного перечня лекарственных препаратов МУЗ ОГКБ №1 им. Кабанова А. Н.

Библиографический список

1. Внутрибольничные пневмонии // Клини. фармакология и терапия. — 1995. — № 4 (1). — С. 9-10
2. Пеннингтон Д. Е. Внутрибольничная пневмония / Д. Е. Пеннингтон // Внутрибольничные инфекции / под ред. В. П. Венцел. — М., 1990. — С. 212-233.
3. Hierholzer W.J. Nosocomial bacterial infections / W.J. Hierholzer, M J. Zernos // Bacterial infections of humans: epidemiology and control / eds. A.S. Evans [et al.]. — New York, 1991. — P. 467-497.
4. Pennington J.E. Hospital-acquired pneumonia / J.E. Pennington // Respiratory infections: diagnosis and management / ed. J. E. Pennington. — New York, 1994. — P. 207-227.
5. Вентилятор-ассоциированная пневмония: причины развития и меры профилактики // Новые мед. технологии. — 2005. — № 3. — С. 88-91.
6. Сидоренко С. В. Инфекции в интенсивной терапии / С. В. Сидоренко, С. В. Яковлев. — М.: Бионика, 2003. — 206 с.

ИВАНОВА Татьяна Анатольевна, заведующая бактериологической лабораторией Омской городской клинической больницы № 1 имени Кабанова А. Н., заочный аспирант кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Омской государственной медицинской академии.

ОГКБ-1, e-mail: ogkb-1@mail.ru

Дата поступления статьи в редакцию: 16.04.2009 г.

© Иванова Т.А.