

На правах рукописи

МЕНЬШИКОВА ЕЛЕНА ДМИТРИЕВНА

МИКРОБНАЯ ЭТИОЛОГИЯ ПНЕВМОНИЙ У БОЛЬНЫХ РЕАНИМАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ

03.00.07. - микробиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

МОСКВА - 2008 г

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научный руководитель

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Мельникова Вера Михайловна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Миронов Андрей Юрьевич

Доктор биологических наук, профессор Баснакьян Ирина Арташесовна

Ведущее учреждение: Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова
Российской Академии медицинских наук

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2008 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д.208.046.01 при Федеральном государственном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук

С.Ю. Комбарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Инфекционные заболевания и осложнения занимают одно из ведущих мест в патологии человека (Филатов Н.Н. и др., 1995; Онищенко Г.Г., 2006; Zeigler P. et al., 1997). Важная роль принадлежит гнойно-септическим заболеваниям, в том числе внутрибольничным, вызванным, как правило, устойчивыми к антибиотикам госпитальными штаммами возбудителей (Страчунский Л.С. и др., 2002; Онищенко Г.Г., 2006; Bauer T.T. et al., 2000). Несмотря на то, что в последние годы значительно повысилась эффективность комплексного лечения больных с жизнеугрожающими состояниями, отмечается увеличение количества пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями (ГВЗ), в частности, с внутрибольничной пневмонией (ВБП) - одним из ведущих осложнений у госпитализированных в отделения реанимации (Гельфанд Б.Р. и др., 2000; Покровский В.И. и др., 2007; O`Doherty B. et al., 1997).

Известно, что внутрибольничная пневмония развивается у 0,5-15% госпитализированных больных, а в отделениях реанимации и интенсивной терапии у 15 - 20 %. Возникновение внутрибольничной пневмонии увеличивает продолжительность пребывания больных в стационаре на 4 - 13 дней, приводя к существенному экономическому ущербу (Piscitelli S.C. et al., 1992, Warren D.K. et al., 2003).

В структуре нозокомиальных инфекций она занимает второе место по распространенности и первое по причинам летального исхода (от 8% до 70%) (Бартлетт Д.Дж., 2000; Чучалин А.Г., 2006; Новиков Ю.К., 2007; Haley, R.W. et al., 1985).

Отсутствует единое мнение о ведущей этиологической роли различных микроорганизмов в возникновении ВБП в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (Бартлетт Д.Дж., 2000; Гельфанд Б.Р. и др., 2000; Rello J., 1993). Неясным остается также вопрос о характере и роли микробной колонизации нижних дыхательных путей (НДП) у больных, находящихся на лечении в отделениях реанимации.

Цель настоящего исследования

Изучить микрофлору нижних дыхательных путей у больных с пневмонией в динамике лечения в отделениях реанимации.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность внутрибольничной пневмонии среди других гнойно-воспалительных заболеваний в различных отделениях реанимации стационара скорой помощи;
2. изучить видовой состав микрофлоры нижних дыхательных путей у больных с внутрибольничной пневмонией и без нее в динамике их лечения в нейрохирургической, общей и ожоговой реанимации;
3. провести сравнительный анализ частоты встречаемости среди ведущих возбудителей пневмонии штаммов микроорганизмов, устойчивых к антибиотикам, применяемым в клинической практике;
4. оценить способность микроорганизмов разной таксономической принадлежности к сосуществованию в отделяемом нижних дыхательных путей больных во время их лечения в нейрохирургической, общей и ожоговой реанимации.

Научная новизна

Впервые проанализированы данные мониторинга возбудителей ГВЗ за десятилетний период (1996-2005гг.) и отмечены индивидуальные особенности встречаемости ведущих возбудителей ВБП в различных реанимационных отделениях стационара. Выявлено широкое распространение пневмонии смешанной микробной этиологии с преобладанием ассоциаций *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* или *S. aureus* и *Klebsiella* spp.

Обнаружено, что в динамике лечения больных с пневмонией этиологическая роль *S.aureus* и других ее возбудителей (*P. aeruginosa*, других неферментирующих микроорганизмов, *E.coli* и проч.) возрастает. В группе пациентов без пневмонии частота выявления этиологически значимых микроорганизмов, за исключением *Klebsiella* spp., снижается.

Выявлена взаимосвязь значений коэффициентов экологической общности как возбудителей инфекции, так и представителей индигенной флоры верхних дыхательных путей, и возникновения ВБП.

Практическая значимость работы

Установлено, что в нейрохирургической, общей и ожоговой реанимации возбудителями пневмонии являются микроорганизмы различной таксономической принадлежности, отличающиеся по лекарственной чувствительности.

С помощью данных компьютерного мониторинга определены антибиотики, наиболее эффективные *in vitro* в отношении ведущих возбудителей ВБП, характерных для каждого из рассмотренных отделений реанимации. Установлена целесообразность тестирования основных механизмов устойчивости ведущих возбудителей пневмоний к антибиотикам. Полученные при изучении микрофлоры отделяемого нижних дыхательных путей данные о высоком уровне лекарственной устойчивости выделяемых микроорганизмов предполагают целесообразность использования в комплексном лечении больных реанимационных отделений пробиотических и синбиотических препаратов.

Положения, выносимые на защиту

1. Нижние дыхательные пути больных, находящихся на лечении в отделениях реанимации, как при пневмонии, так и без нее часто содержат микроорганизмы в диагностически значимом количестве (от 10^3 до 10^5 , в зависимости от вида исследуемого материала).

2. У больных с различными травматическими повреждениями в период лечения в реанимационных отделениях внутрибольничная пневмония чаще протекает как смешанная инфекция. Присутствие в отделяемом нижних дыхательных путей больных ассоциаций *S. aureus* и *Pseudomonas spp.* или *S. aureus* и *Klebsiella spp.* уже в первые дни пребывания в ОРИТ, характерно для развития пневмонии и является неблагоприятным прогностическим признаком.

3. Для пациентов, у которых не развилась пневмония, в отделяемом нижних дыхательных путей характерно наличие оральных *Streptococcus spp.* и других представителей нормофлоры верхних дыхательных путей.

4. Экологическую общность микроорганизмов в отделяемом нижних дыхательных путей больных без пневмонии характеризуют меньшие значения коэффициента Жаккарда, чем при пневмонии, что свидетельствует о более выраженной антагонистической активности микроорганизмов у больных контрольной группы.

Апробация материалов диссертации

Апробация работы проведена на совместном заседании проблемно-плановой комиссии №2 НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ММА им. И.М. Сеченова и МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и (протокол № 1 от 28 июня 2007 г.). Основные результаты работы доложены и обсуждены на четвертой и пятой научно-практических конференциях

«Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений» (Москва, 13-14 апреля 2006 г., и 5-6 апреля 2007г.), на заседании секции медицинской и фармацевтической микробиологии Московского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (20 марта 2007г).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в лекциях для интернов и ординаторов, а также в клинических подразделениях института НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Материалы диссертации учтены при составлении информационных писем Департамента Здравоохранения Правительства Москвы «Местное лечение ингаляционной травмы». М. - 2003 г. и «О мерах профилактики инфекционных осложнений у пострадавших с сочетанной травмой в период реанимации», М. - 2007 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, из которых 6 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка литературы, включающего 60 источников отечественных и 68 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 13 рисунками.

Собственные исследования

Материалы и методы

Проведено обобщение и компьютерный анализ результатов микробиологического обследования 15992 больных с гнойно-воспалительными заболеваниями, в том числе с пневмониями 3347 (20,9%), госпитализированных в клинические отделения в период с 1996 по 2005 год (рис. 1). Культуральному бактериологическому исследованию подвергнуто 24048 проб биоматериалов при ГВЗ, 4695 проб из которых (19,5%) составили образцы отделяемого нижних дыхательных путей. Выделено и идентифицировано 38655 штаммов микроорганизмов - возбудителей ГВЗ, из них 9930 штаммов (25,7%) получены от больных с пневмонией.

Рис.1 Доля (в %) больных с пневмонией среди всех обследованных пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями за период с 1996 по 2005г.

В динамике лечения обследованы 146 больных, госпитализированных в отделения нейрохирургической реанимации, общей реанимации и ожоговой реанимации. Больные были представлены тремя контингентами: с кровоизлияниями в мозг различной этиологии -52, с тяжелой сочетанной травмой -45 и с термической травмой - 49(табл. 1).

В зависимости от наличия воспалительных процессов в легких, больных разделили на 2 группы: основную, в которую вошли пациенты с развившейся пневмонией, и контрольную, состоящую из пациентов без пневмонии.

Таблица 1.

Структура заболеваний, осложненных пневмонией, у пациентов отделений реанимации

Распределение больных по группам и характеру основного заболевания							
Кровоизлияния в мозг (n= 52)		Политравма (n= 45)		Термическая травма (n= 49)		Всего (n= 146)	
ВБП	Контр.	ВБП	Контр.	ВБП	Контр.	ВБП	Контр.
40	12	31	14	22	27	93	53

Для диагностики пневмонии использовали клинические, инструментальные и лабораторные критерии, предусмотренные действующими нормативными документами и современными рекомендациями (Гельфанд Б.Р. и др., 1999; Чучалин А.Г. и др., 2006)

Методы взятия материала для бактериологического исследования

Отбор проб ОНДП осуществляли при бронхоальвеолярном лаваже или защищенным катетером из трахеи на 1 - 2-е, 7 - 8-е и 14 - 22-е сутки заболевания или травмы. Также исследовали мокроту. Время доставки материалов от больных в лабораторию не превышало 1-2-х часов.

Предварительную обработку ОНДП проводили согласно действующим нормативным документам и рекомендациям (Приказ № 535, 1985; Клиническая лабораторная аналитика. Под ред. Меньшикова В.В., 2003)

Бактериологическое исследование

В качестве сред для первичного посева использовали: кровяной агар с диском, содержащим оптохин; шоколадный агар, агар МакКонки или Левина, маннит-солевой или селективный агар для MRSA, среду Сабуро, бульон Шадлера. Использовали питательные среды производства "Pronadisa" (Испания), "BioMerieux" (Франция), "BIO-RAD Laboratories" (USA) и отечественных изготовителей.

Посевы инкубировали 18 - 24 часа при 37°C, а среду Сабуро до 5 дней. Чашки с кровяным и шоколадным агаром культивировали в атмосфере CO₂, а в ряде случаев и в анаэробных условиях.

Идентификацию микроорганизмов осуществляли с помощью производственных тест-систем производства "Плива-Лаксма" (Чехия) и "BioMerieux" (Франция), а также латекс-агглютинационные тесты ("BioMerieux") для идентификации *S. aureus*.

Чувствительность клинических изолятов к антибактериальным препаратам изучали диско-диффузионным методом. Кроме того, использовали микротестсистемы "ТПКтестСтаф", "ТПКтест Ps",

“ТПКтестGr-“, а так же метод элюции. Детекцию БЛРС у грамотрицательных бактерий проводили на чашках Петри, в которые помещали диск с тикарциллином и тикарциллин/клавуланатом (Эйдельштейн М.В, 2001). У части штаммов энтеробактерий, в рамках проведения многоцентрового исследования, при определении лекарственной чувствительности и продукции БЛРС использовали метод серийных разведений.

При оценке этиологической значимости микроорганизмов, выделенных из НДП в зависимости от метода взятия (вида) исследуемого материала, в качестве критерия этиологической значимости учитывали микробную обсемененность по количественным критериям, предлагаемым С.В. Сидоренко и С.В. Яковлевым (2000).

Антибактериальная терапия включала применение цефалоспоринов III - IV поколения, аминогликозидов, фторхинолонов, карбапенемов и гликопептидов.

Статистические методы

Об этиологической роли микроорганизмов, выделенных из ОНДП в диагностически значимом количестве, судили по значениям показателей «заражаемости», «постоянства» и «частоты» (удельного веса) микроорганизмов, которые вычисляли с помощью компьютерной программы «Госпитальная инфекция». (Показатель заражаемости - количество больных с инфекционными заболеваниями, протекавшими с участием микроорганизмов различной таксономической принадлежности вне зависимости от кратности выявления возбудителя в динамике лечения, показатель постоянства - количество проб, содержащих данный микроорганизм (Меньшиков Д.Д. и др., 1990; Дажо Р., 1975). Так как инфекции часто были смешанными, суммарно значения коэффициентов заражаемости или постоянства нескольких микроорганизмов превышали 100 процентов.

Для выявления степени экологической общности микроорганизмов рассчитывали коэффициент Жаккарда (Дажо Р., 1975).

При статистической обработке микробиологических данных исследовали интенсивные и экстенсивные показатели, выравнивание интервальных динамических рядов с помощью вычисления скользящей средней, при оценке достоверности различий анализируемых показателей применяли критерий t Стьюдента (Каспарова Т.Ю., 1994; Марченко Б.И., 1997).

Результаты исследования и их обсуждение

Микробиологический мониторинг возбудителей внутрибольничной пневмонии

Анализ количества пациентов и проб биологических материалов ОНДП, подвергнутых бактериологическому исследованию в период с 1996 по 2005 г. позволил установить, что при некоторых колебаниях в отдельные годы наблюдения, имеется тенденция к увеличению доли больных с легочной патологией и проб биоматериалов, направляемых на исследование в лабораторию, среди всех обследованных пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями (рис. 2). Это свидетельствует о возрастании актуальности проблемы инфекций нижних дыхательных путей в клинических отделениях института.

Рис. 2. Динамика доли (в %) больных с пневмониями и проб ОНДП, от всех бактериологически обследованных пациентов в институте в период 1996-2005гг.

Всего в период с 1996 по 2005 год количество бактериологически обследованных больных с ВБП в реанимационных отделениях почти в два раза, а исследованных проб ОНДП почти втрое превышало аналогичные данные по отделениям другого профиля ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Больные с различными гнойно-воспалительными заболеваниями и с пневмонией (а также биопробы от них) в период с 1996 по 2006 г.

Доля больных с пневмонией и исследованных проб ОНДП от	Отделения			
	Реанимации		Прочие	
	Абс.	%	Абс.	%
- всех обследованных пациентов с ГВЗ (n=15992)	2207	13,8±0,3*	1707	7,1±0,2
- всех бактериологически исследованных проб (n=24048)	2287	14,3±0,2*	1251	5,2±0,1

Примечание (здесь и далее): * - различия достоверны.

Инфицированность различными микроорганизмами больных внутрибольничной пневмонией в реанимационных и прочих отделениях института

Микроорганизмы	Значения показателей заражаемости у больных отделений			
	реанимационных (n=2209)		прочих (n= 1138)	
	Абс.	%	Абс.	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	546	24,7±0,9*	65	5,7±0,7
Прочие неферментирующие	444	20,1±0,9*	108	9,5±0,9
<i>Escherichia coli</i>	685	31,0±1,0*	96	8,4±0,8
<i>Klebsiella species</i>	1418	64,2±1,0*	285	25,0±1,3
Прочие <i>Enterobacteriaceae</i>	727	32,9±1,0*	54	4,7±0,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	906	41,0±1,1*	262	23,0±1,3
Прочие <i>Staphylococcus</i>	243	11,0±0,7*	54	4,7±0,6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35	1,6±0,3*	196	17,2±1,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	35	1,6±0,3*	158	13,9±1,0
Прочие <i>Streptococcus</i>	197	8,9±0,6*	404	35,5±1,4
<i>Enterococcus species</i>	88	4,0±0,4	77	6,8±0,8
Прочие микроорганизмы	46	2,1±0,3*	154	13,5±1,0

При анализе результатов бактериологического обследования за период с 1996 по 2005 г. установлено, что у больных отделений реанимации ведущими возбудителями являются *S. aureus*, представители семейства *Enterobacteriaceae*, чаще *Klebsiella spp.* и *E. coli*, неферментирующие микроорганизмы (табл. 3). У больных с пневмонией не из реанимационных отделений этиологическая роль этих возбудителей была значительно ниже. У этого контингента значительно чаще, чем в отделениях реанимации, обнаружены пневмококки и пиогенные

стрептококки. В их ОНДП чаще присутствовали (в диагностических титрах) оральные *Streptococcus* spp. и дрожжеподобные грибы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о большей распространенности внутрибольничной пневмонии в отделениях реанимационного профиля по сравнению с прочими отделениями стационара. Кроме того, установлено, что ведущими возбудителями пневмонии в реанимационных и прочих подразделениях являются микроорганизмы, принадлежащие к разным таксономическим группам.

Чувствительность к антибактериальным препаратам возбудителей внутрибольничной пневмонии

При тестировании чувствительности *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам разных групп выявлены существенные различия (рис. 3).

В целом, наиболее часто резистентностью обладали штаммы, выделенные от больных из нейрохирургической реанимации, а наиболее чувствительными оказались штаммы от больных ожоговой реанимации.

Изучена доля чувствительных к антибактериальным препаратам неферментирующих микроорганизмов родов *Acinetobacter*, *Ghrysiomonas*, *Flavimonas* и *Burkholderia*, сгруппированных в "прочие неферментирующие".

Установлено, что наименьшее количество чувствительных к тестируемым антибиотикам культур неферментирующих микроорганизмов было от больных с пневмонией в нейрохирургической, а наибольшее - в ожоговой реанимации.

Рис. 3. Чувствительность к антибиотикам штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из ОНДП больных, находившихся на лечении в отделениях реанимации.

При сравнительном анализе количества чувствительных к антибактериальным препаратам штаммов *E.coli*, микроорганизмов рода *Klebsiella*, а также *S. aureus* (рис. 4), выделенных из ОНДП больных с пневмонией, находившихся в различных отделениях, также выявлены отличия в распространенности резистентных к антибиотикам штаммов в разных отделениях реанимации.

Лишь от 82,5% до 93,8% штаммов *S. aureus* от больных с пневмонией были определены как чувствительные к ванкомицину при использовании диско-диффузионного метода. Однако, при повторном тестировании ванкомицин резистентных изолятов на жидких средах, устойчивыми к ванкомицину оказались лишь единичные штаммы (4-ре).

Наши исследования свидетельствуют о распространенности в нейрохирургической, общей и ожоговой реанимациях микроорганизмов с различным уровнем резистентности к применяемым антибиотикам.

Рис. 4. Чувствительность к антибиотикам штаммов *S.aureus*, выделенных из ОНДП больных, находившихся на лечении в отделениях реанимации.

Микрофлора нижних дыхательных путей у больных в нейрохирургической, общей и ожоговой реанимации

С диагностированной пневмонией наиболее часто обследовали больных, находившихся на лечении в отделениях нейрохирургической (79,8%), общей (30,5%) и ожоговой (19,5%) реанимации. В связи с этим для определения распространенности устойчивых к антибиотикам штаммов возбудителей ВБП и детального изучения динамики микрофлоры ОНДП в процессе лечения нами были выбраны больные, госпитализированные в указанные реанимационные отделения.

Микрофлора нижних дыхательных путей у больных с внутрочерепными кровоизлияниями

Одной из задач работы явилось изучение микрофлоры ОНДП у пациентов с внутрочерепными кровоизлияниями различного генеза в динамике лечения в отделении нейрохирургической реанимации и выявление специфических особенностей ее состава при пневмонии, выраженных в показателях заражаемости и постоянства.

Таблица 4

Больные с кровоизлияниями в мозг, у которых в отделяемом нижних дыхательных путей обнаружены микроорганизмы

Микроорганизмы	Значения показателей заражаемости у больных (%)	
	с пневмонией (n=40)	без пневмонии (n=12)
<i>P. aeruginosa</i>	87,5±5,2*	41,7±14,9
Прочие неферментирующие	20,8±6,4*	0±6,6
Всего неферментирующие	90,0±4,7*	41,7±14,9
<i>E. coli</i>	50,0±7,9	33,3±14,2
<i>Klebsiella species</i>	50,0±7,9	58,3±14,9
Прочие <i>Enterobacteriaceae</i>	65,0±7,5*	33,3±14,9
Всего <i>Enterobacteriaceae</i>	92,5±4,2	66,7±14,2
<i>S. aureus</i>	57,5±7,8	50,0±15,0
Прочие <i>Staphylococcus</i>	20,0±6,3	16,7±11,2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0±5,5	8,3±8,3
Прочие <i>Streptococcus</i>	10,0±4,7*	50,0±15,0
<i>Enterococcus species</i>	10,0±4,7	33,3±14,9
Прочие микроорганизмы	0±5,5	16,7±11,2
Не обнаружены в диагностических титрах	27,5±7,1*	0±6,6

В отделении нейрохирургической реанимации (табл. 4) в динамике лечения всего у больных основной группы по сравнению с контрольной достоверно выше были значения показателя заражаемости синегнойной палочки (87,5% и 41,7% соответственно) и прочими неферментирующими бактериями, представленными родами *Acinetobacter*, *Ghrysiomonas*, *Flavimonas* и *Burkholderia*. Эти неферментирующие бактерии обнаружены у 20,8% обследованных с пневмонией и не выявлены в контрольной группе ($p < 0,05$). Всего неферментирующие микроорганизмы (*P.aeruginosa*, а также прочие

неферментирующие) обнаружены в ОНДП у 90% больных основной и 41,7% контрольной группы ($p < 0,05$).

В основной группе значительно чаще обнаружены бактерии семейства кишечных, в основном представленные микроорганизмами родов *Proteus* и *Serratia*. Среди больных без пневмонии в ОНДП чаще, чем при ее наличии, в диагностических титрах обнаружены лишь стрептококки, как правило, оральные, и прочие микроорганизмы ($p < 0,05$), представленные, в основном, нейссериями и дрожжеподобными грибами.

P. aeruginosa
Streptococcus spp.

S. aureus

Рис. 5. Количество проб ОНДП больных с кровоизлияниями в мозг (в %), в которых обнаружены микроорганизмы, в динамике лечения (показатель постоянства).

Сравнительный анализ значений показателей постоянства микроорганизмов, обнаруженных в ОНДП больных с пневмонией и без нее при 1, 2, и 3 - 4 обследованиях позволил выявить существенные различия для доминирующих микроорганизмов (рис.5). Установлено, что *P. aeruginosa* при первом обследовании в группе с пневмонией выявлялась достоверно чаще (в 30,0%), чем в контрольной группе (в 8,3% проб; $p < 0,05$). Далее отмечена выраженная тенденция к увеличению показателей постоянства данного микроорганизма, достигших к 21 - 22 суткам в сравниваемых группах 66,0% и 42,9 % соответственно. При этом увеличение значений показателя в группе с пневмонией было достоверным ($p < 0,05$) на всех этапах обследования.

Для *S. aureus* в основной группе отмечали нарастание значения показателей постоянства к моменту второго обследования (с 27,5% до 35,9%), а затем снижение до 13,2%. В контрольной группе показатель постоянства для *S. aureus* в период наблюдения сокращался (с 41,7% в первые сутки до 14,3% к 22 суткам). К концу наблюдения показатели постоянства данного микроорганизма в основной и контрольной группах сравнялись.

Выделение оральных *Streptococcus* spp. на разных этапах исследования ОНДП больных с пневмонией колебалось от 0% до 7,6%. При первом и втором обследованиях в группе без пневмонии они выявлены достоверно чаще - в 25,0% проб. На 14 - 22 сутки показатель их постоянства уменьшился до 14,3% и, несмотря на то, что почти в 2 раза превышал аналогичный показатель в основной группе, значимость различий выявить не удалось.

У больных обеих групп на большинстве этапов обследования в ОНДП обнаружены микроорганизмы двух и более видов. При этом ассоциации этиологически значимых микроорганизмов у больных с пневмонией выделены в 62,9%, а у больных без пневмонии - в 43,3% от всех исследованных проб ($p < 0,05$).

У больных с пневмонией по сравнению с контрольной группой суммарно в динамике исследования достоверно чаще выделяли ассоциации *S.aureus* с неферментирующими бактериями и энтеробактерий

с неферментирующими. Для этиологически значимых микроорганизмов в группе больных с ВБП, значения коэффициента Жаккарда чаще были достоверно большими, чем в группе без нее. Например, для *S. aureus* с *P. aeruginosa* 18,3% в основной группе и 6,7% в контрольной, для *S. aureus* и неферментирующих микроорганизмов (не относящиеся к виду *P. aeruginosa*) 8,6% и 0% соответственно; для *E. coli* и *P. aeruginosa* 12,4% и 0%; *Klebsiella* spp. и неферментирующих бактерий 5,8% и 0% ($p < 0,05$).

Значения же показателей экологической общности представителей нормофлоры и возбудителей ВБП напротив, были меньшими (более выраженный антагонизм) в группе с ВБП, чем без нее. Так для оральных представителей рода *Streptococcus* и *S. aureus* показатель экологической общности в основной группе составляет 0% и 31,1% в контрольной, для оральных *Streptococcus* и *E. coli* 1,4% и 22,2% соответственно.

Таким образом, установлено, что в нижних дыхательных путях больных с травматическими и нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями, осложненными пневмонией, по сравнению с контрольной группой достоверно чаще присутствовали неферментирующие и кишечные бактерии, а также ассоциации *S. aureus* с неферментирующими и энтеробактерий с неферментирующими. У больных без пневмонии чаще обнаруживали представителей нормальной флоры верхних дыхательных путей.

Микрофлора нижних дыхательных путей у больных с политравмой

Обследованы также больные с тяжелой политравмой, госпитализированные в отделение общей реанимации. У больных основной группы по сравнению с контрольной достоверно выше были значения показателя заражаемости *S. aureus* (58,1%) и *Klebsiella* spp. (54,8%) (табл. 5).

Сравнительный анализ значений показателей постоянства микроорганизмов, обнаруженных в ОНДП пациентов с политравмой в динамике лечения (рис. 6), позволил выявить, что при 1 обследовании больных, у которых развилась пневмония, достоверно чаще, чем в контрольной, выделяли *S. aureus* ($35,5 \pm 8,6\%$; $p < 0,05$). В динамике наблюдения отмечена тенденция к увеличению его этиологической значимости. При 2 исследовании в группе больных с пневмонией *S. aureus* обнаружен в $41,7 \pm 10,3\%$ проб. В контрольной группе значения показателя постоянства для золотистого стафилококка были достоверно ниже ($7,7 \pm 7,7\%$ и $10,0 \pm 10,0\%$ соответственно; $p < 0,05$).

Суммарно число ассоциаций в основной группе составило 36,3%, а в контрольной 8,3% ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных с пневмонией число ассоциаций при первом исследовании и суммарно от всех исследованных проб достоверно превышало аналогичный показатель у больных контрольной группы. Из них у больных основной группы преобладали ассоциации *S. aureus* с бактериями рода *Klebsiella* на 5-7 сутки госпитализации и в среднем за два исследования (25,0% и 17,5% соответственно; $p < 0,05$), в эти же сроки было больше проб, содержащих ассоциации *S. aureus* с энтеробактериями (37,5% и 29,8% соответственно). У больных же контрольной группы ассоциации данных микроорганизмов не обнаружены. У больных с политравмой для микроорганизмов, которые принято считать этиологически значимыми в группе больных с ВБП, значения коэффициента Жаккарда часто были достоверно большими, чем в группе без нее. Для *P. aeruginosa* и *S. aureus* - 24,0% в основной группе и 0% в контрольной, для *S. aureus* и *Klebsiella* spp. - 39,7% и 0% соответственно, для *S. aureus* и *E. coli* - 20,0% и 0%.

Таблица 5

Больные с политравмой, у которых в отделяемом нижних дыхательных путей обнаружены микроорганизмы

Микроорганизмы	Значения показателей заражаемости у больных	
	с пневмонией (n=31)	без пневмонии (n=14)
<i>P. aeruginosa</i>	22,6±7,5	14,3±9,7
Прочие неферментирующие	12,9±6,0	7,1±7,1
Всего неферментирующих	35,5±8,6	21,4±11,4
<i>E. coli</i>	22,6±7,5	7,1±7,1
<i>Klebsiella species</i>	54,8*±8,9	14,3±9,7
Прочие Enterobacteriaceae	19,4±7,1	21,4±11,4
Всего Enterobacteriaceae	74,2±7,9	28,6±12,5
<i>S. aureus</i>	58,1*±8,9	7,1±7,1
Прочие Staphylococcus	16,1±6,6	14,3±9,7
<i>Streptococcus species</i>	29,0±8,2	35,7±13,3
<i>Enterococcus species</i>	12,9±6,0	21,4±11,4
Прочие микроорганизмы	6,5±4,4	7,1±7,1
Не обнаружены в диагностических титрах	9,7±5,3	28,6±12,5

Рис.6. Количество проб ОНДП больных с политравмой (в %), в которых обнаружены микроорганизмы, в динамике лечения (показатель постоянства).

Таким образом, в целом у больных без пневмонии микрофлора и ее динамика существенно отличалась от основной группы. Наиболее часто у пациентов с пневмонией в ОНДП обнаруживали *S. aureus* и микроорганизмы рода *Klebsiella*.

В динамике лечения в основной группе нарастало количество проб, содержащих *S. aureus*.

У пациентов с пневмонией число проб, содержащих ассоциации этиологически значимых микроорганизмов также было больше. Из них наиболее часто обнаруживали ассоциации *S. aureus* с бактериями рода *Klebsiella*.

Микрофлора нижних дыхательных путей у больных с ингаляционной термической травмой

В динамике лечения обследованы больные с ингаляционной термической травмой, находившихся на лечении в отделении ожоговой реанимации.

Всего при пневмонии у больных ВБП по сравнению с группой без неё достоверно выше были значения показателя заражаемости для *S. aureus*, который обнаружен у значительно большего количества больных основной группы (54,6% против 18,5% в контрольной; $p < 0,05$) (табл. 6). Также в основной группе был выше суммарный показатель заражаемости для неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов (51,9% в основной и 29,6% в контрольной группе; $p < 0,05$).

При 1 исследовании ОНДП показатели постоянства микроорганизмов от больных с ингаляционной термической травмой, у которых развилась пневмония и без нее достоверно не отличались.

Ко второму исследованию достоверным ($p < 0,05$) являлось уменьшение с 45,% до 12,5% значение показателя постоянства стрептококков - зеленающего и других представителей нормофлоры ротоглотки в группе больных с пневмонией (рис.7).

Таблица 6

Больные с ингаляционной термической травмой, у которых в отделяемом нижних дыхательных путей обнаружены микроорганизмы

Микроорганизмы	Значения показателей заражаемости у больных	
	с пневмонией (n=22)	без пневмонии (n=27)
<i>P. aeruginosa</i>	50,0±10,9	29,6±9,0
Прочие неферментирующие	27,3±8,7	7,4±5,1
Всего неферментирующие	59,1±10,7*	29,6±9,0
<i>E. coli</i>	31,8±10,2	18,5±7,6
<i>Klebsiella species</i>	40,9±10,7	29,6±9,0
Прочие <i>Enterobacteriaceae</i>	22,7±9,1	44,4±9,7
Всего <i>Enterobacteriaceae</i>	63,6±10,5	48,2±9,8
<i>S. aureus</i>	54,6±10,9*	18,5±7,6
Прочие <i>Staphylococcus</i>	9,1±6,3	11,1±6,2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9,1±6,3	0±3,6
Прочие <i>Streptococcus</i>	59,1±10,7	44,4±9,7
<i>Enterococcus species</i>	4,6±4,6	11,1±6,2
Прочие микроорганизмы	13,6±7,7	11,1±6,2
Не обнаружены в в диагностических титрах	36,4±10,5	44,4±9,7

Рис. 7. Количество проб ОНДП больных с ингаляционной термической травмой (в %), в которых обнаружены микроорганизмы, в динамике лечения (показатель постоянства).

У больных с ингаляционной термической травмой для этиологически значимых микроорганизмов значения коэффициента Жаккарда, как и при обследовании больных из других реанимационных отделений, были достоверно большими, чем в группе без нее. Для *P. aeruginosa* и *Klebsiella spp.* -19,6% в основной группе и 5,3% в контрольной, для *E. coli* и *Klebsiella spp.* -19,0% и 3,4% соответственно.

У больных с пневмонией чаще выделяли *S. aureus*. В динамике лечения в основной группе отмечено уменьшение с 45,% до 12,5% значения показателя постоянства для стрептококков - зеленающего и других представителей нормофлоры ротоглотки, а число ассоциаций суммарно от всех исследованных проб достоверно превышало аналогичный показатель у больных контрольной группы.

Таким образом, проведенные исследования трех контингентов больных, находящихся на лечении в нейрохирургической, общей и ожоговой реанимациях позволили выявить специфические особенности этиологической роли и распространенности резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов в возникновении и течении внутрибольничной пневмонии.

Установлено, что микроорганизмы, которые принято считать возбудителями ВБП, часто в

диагностических титрах присутствуют в ОНДП пациентов без пневмонии.

Выводы

1. Выявлено, что отделениях реанимации за период с 1996 по 2005 г. у больных достоверно увеличилась доля внутрибольничной пневмонии среди других гнойно-воспалительных заболеваний. Ведущими микроорганизмами в отделяемом нижних дыхательных путей являются:

- при нейрохирургической патологии неферментирующие микроорганизмы (90,0%) и энтеробактерии (65,0%),
- при политравме - *Klebsiella* spp. (54,8%) и *S. aureus* (58,1%),
- при ингаляционной травме - *S. aureus* (24,1%).

2. Установлено, что в отделяемом нижних дыхательных путей у больных с пневмонией и в контрольной группе выявляются как условно патогенные микроорганизмы, так и представители нормофлоры верхних дыхательных путей в количестве, которое принято рассматривать как диагностическое (от 10^3 до 10^5 в зависимости от вида материала). В контрольной группе пациентов достоверно чаще обнаружены пробы ОНДП, не содержащие микроорганизмы в диагностических титрах и содержащие оральные *Streptococcus* разных видов.

3. Среди возбудителей внутрибольничной пневмонии широко распространены штаммы, устойчивые к антибиотикам. Частота встречаемости резистентных к антибиотикам возбудителей пневмонии в разных отделениях реанимации достоверно отличается.

4. Обнаружено, что от 32,3 до 95,5% проб отделяемого нижних дыхательных путей у больных с пневмонией содержат смешанные популяции этиологически значимых микроорганизмов. Основным отличием между сравниваемыми группами являлось наличие в отделяемом нижних дыхательных путей больных с пневмонией ассоциаций *S. aureus* с *P. aeruginosa* и с *Klebsiella* spp., которые при отсутствии пневмонии не выявлены.

5. В динамике обследования больных с пневмонией частота выделения *S. aureus* и других этиологически значимых микроорганизмов возрастает, а у пациентов без пневмонии снижается (за исключением *Klebsiella* spp.).

6. Значения коэффициента экологической общности микроорганизмов, выделенных из отделяемого нижних дыхательных путей пациентов контрольной групп, в основном достоверно меньше, чем при пневмонии, что свидетельствует о более выраженной антагонистической активности бактерий у пациентов без пневмонии.

Практические рекомендации

В целях предотвращения возникновения гнойно-воспалительных осложнений, в частности, пневмонии, у больных, госпитализированных в отделения реанимации, при выработке тактики антибактериальной терапии необходимо учитывать данные компьютерного мониторинга возбудителей и результаты их анализа.

У больных, находящихся в отделениях реанимации, каждые 5-7 дней целесообразно проводить микробиологическое исследование отделяемого нижних дыхательных путей и определять номенклатуру антибиотиков, наиболее эффективных в отношении возбудителей инфекций НДП. Также желательно исследовать состояние микробиоценозов верхних дыхательных путей пациентов.

Выделение из отделяемого нижних дыхательных путей условно-патогенных микроорганизмов в диагностических титрах нельзя рассматривать как достаточное доказательство наличия пневмонии. Необходимо комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование.

Уже с первых дней пребывания больных в отделениях реанимации целесообразно проводить у них коррекцию дисбиозов, используя для этого пробиотические и симбиотические препараты.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Меньшиков Д.Д., Лазарева Е.Б., Дорфман А.Г., Груненкова И.В., Кобзева Т.Ю., Коробченко Е.Ж., Меньшикова Е.Д., Миронов А.В. Возможности использования микробиологических данных при эпидемиологическом анализе внутрибольничных пневмоний // Клиническая лабораторная диагностика. - 2000. - №6. - С. 34-37.

2. Волков С.В., Дементьева И.В., Пинчук Т.П., Галанкина И.Е., Лазарева Е.Б., Меньшикова Е.Д., Смирнов С.В., Логинов Л.П. Возможности фибробронхоскопии в комплексной диагностике и лечении ингаляционной травмы // Анестезиология и реаниматология. - 2002. - №2. - С. 23-25

3. Меньшиков Д.Д., Меньшикова Е.Д. Тест-методы как одно из направлений в диагностике антибиотикорезистентности микроорганизмов (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. - 2002. - №6 - С. 35-37.

4. Меньшиков Д.Д., Васильев В.А., Груненкова И.В., Евдокимова Н.В., Лазарева Е.Б., Лашенкова Н.Н., Меньшикова Е.Д., Астафьева Р.Ф. Лекарственная чувствительность возбудителей гнойно-септических процессов в стационаре скорой помощи // Антибиот. и химиотерапия. - 2002. - Т.47. - №3. - С. 18-21.

5. Смирнов С.В., Дементьева И.В., Майоров Г.А., Логинов Л.П., Шахламов М.В., Брыгин П.А., Меньшикова Е.Д. Местное лечение ингаляционной травмы // Информационное письмо. М. - 2003. - 5 с.

6. Лазарева Е.Б., Петриков С.С., Титова Ю.В., Синчуков С.В., Биткова Е.Е., Иванина Т.А., Ветошкин А.И., Меньшикова Е.Д., Хватов В.Б., Меньшиков Д.Д. Значение пектинов в комплексе лечебных мероприятий у нейрореанимационных больных // Антибиот. и химиотер.- 2003 г. - Т. 48. - №11. - С. 10-14.

7. Картавенко В.И., Меньшикова Е.Д., Свирская Л.М., Шабанов А.К., Креймер В.Д., Писарницкая В.Л., Миронов А.В., Меньшиков Д.Д. Микрофлора дыхательных путей у больных с политравмой в период реанимации и интенсивной терапии и ее значение в этиологии нозокомиальной пневмонии // Медицина критических состояний. - 2004. - №6. - С. 11-16.

8. Картавенко В.И., Меньшикова Е.Д., Свирская Л.М., Шабанов А.Ш., Креймер В.Д., Писарницкая В.Л., Миронов А.В., Меньшиков Д.Д. Роль микрофлоры дыхательных путей у больных отделения общей реанимации и интенсивной терапии в этиологии пневмоний. Тезисы докладов Российской научно-

практической конференции с международным участием «Роль клинической микробиологии в профилактике внутрибольничных инфекций». 26-27 октября 2004 г. - Москва. - С. 52.

9. Меньшикова Е.Д., Писарницкая В.Л., Киселевская - Бабинина И.В., Меньшиков Д.Д., Царенко С.В. Микрофлора нижних дыхательных путей больных отделения нейрохирургической реанимации. Материалы Выездного пленума Проблемной комиссии "Неотложная хирургия" и Российской научно-практической конференции, посвященной 60-летию научного общества хирургов на Кавказских Минеральных Водах. Актуальные проблемы неотложной хирургии (острый холецистит, травма сосудов, сочетанная травма). Пятигорск, 19-20 октября 2005 года. Москва - Пятигорск. - 2005. - С. 282.

10. Меньшиков Д.Д., Евдокимова Н.В., Меньшикова Е.Д., Лазарева Е.Б., Васильев В.С. Изменение микробной этиологии гнойно-септических процессов и лекарственной чувствительности возбудителей в многопрофильном стационаре за десятилетний период. Тезисы докладов четвертой научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля. Профилактика, лечение осложнений». 13-14 апреля 2006 года. Москва, С. 27-28.

11. Дорфман А.Г., Никитина О.В., Забродская Я.В., Спирюкова Е.В., Медведев А.В. Меньшикова Е.Д. Пневмония, как одно из осложнений использования искусственной вентиляции легких при лечении тяжелой травмы груди в раннем послеоперационном периоде. Тезисы докладов четвертой научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля. Профилактика, лечение осложнений». 13-14 апреля 2006 года. Москва, С. 17.

12. Меньшикова Е.Д., Лазарева Е.Б., Писарницкая В.Л., Киселевская-Бабинина И.В., Меньшиков Д.Д., Хватов В.Б., Царенко С.В. Микрофлора нижних дыхательных путей у больных отделения нейрохирургической реанимации // Клиническая анестезиология и реаниматология. - 2006. - Т.3. - 2. - С. 46-50.

13. Меньшикова Е.Д. Микрофлора нижних дыхательных путей и ее роль в возникновении пневмонии у больных в отделении реанимации. Тезисы докладов четвертой научно-практической конференции «Внутрибольничные инфекции в стационарах различного профиля, профилактика, лечение осложнений». 5-6 апреля 2007 г. Москва, С. 34-35.

14. Свирская Л.М., Дроздова Н.Е., Евдокимова Н.В., Шабанов А.К., Меньшикова Е.Д., Недоросткова Т.Ю., Васина Т.А. О мерах профилактики инфекционных осложнений у пострадавших с сочетанной травмой в период реанимации // Информационное письмо. - М. - 2007. - 7 с.

15. Меньшикова Е.Д. Микрофлора нижних дыхательных путей больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Стерилизация и госпитальные инфекции. - 2007. - 3(5). - С. 32-35.

Список сокращений

БЛРС -β-лактамазы расширенного спектра

ВБП - внутрибольничная пневмония

ГВЗ - гнойно-воспалительные заболевания

КОЕ - колониеобразующие единицы

НДП - нижние дыхательные пути

ОНДП - отделяемое нижних дыхательных путей

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии