

На правах рукописи

ИВАНЧИК

Натали Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ПНЕВМОНИЙ
НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ О СТРУКТУРЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Смоленск - 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук, профессор Козлов Сергей Николаевич

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

доктор медицинских наук, профессор Доросевич Александр Евдокимович

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор медицинских наук, профессор Ушкалова Елена Андреевна

доктор медицинских наук, профессор Сидоренко Сергей Владимирович

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «15» мая 2009 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.02 при ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан «21» апреля 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Яйленко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Несмотря на значительные достижения в этиологической диагностике и терапии пневмония остается широко распространенным и потенциально жизнеугрожающим заболеванием, занимающим в индустриально развитых странах 6-е место среди всех причин смертности и 1-е среди инфекционных заболеваний, причем сложившаяся ситуация не меняется на протяжении многих лет (А.И. Синопальников, 2007). Этиология пневмонии во многом определяется условиями ее развития, поэтому клинически значимым является подразделение пневмоний на внебольничные (ВП) и нозокомиальные (НП).

Основой лечения пневмонии является своевременно начатая адекватная антибактериальная терапия (АБТ), в большинстве случаев эмпирическая. Стратегия выбора антимикробных препаратов (АМП) в последнее время осложняется расширением и модификацией перечня возбудителей ВП и НП, а также ростом их антибиотикорезистентности. Это требует периодического пересмотра существующих подходов к выбору АМП, так как их нерациональное применение является самостоятельным фактором риска развития летального исхода (А.Г. Чучалин, 2002).

Крайне важным представляется выделение больных с тяжелой пневмонией, учитывая большую вероятность развития серьезных осложнений, высокий уровень летальности, особенности этиологии заболевания и особые требования к АБТ (M. Hoogwerf, 2006).

Для прогнозирования стратегии АБТ при тяжелых пневмониях определенный интерес может представлять микробиологическое исследование аутопсийного материала, так как прижизненная этиологическая диагностика у данной категории пациентов нередко затруднительна в силу тяжести состояния и быстрого прогрессирования патологического процесса. Для объективной оценки и интерпретации выделенных микроорганизмов большое значение имеет сочетание микробиологического и гистологического исследования аутопсийного материала (легочной ткани и др.) (С.Н. Marquette, 1995).

Наличие национальных и международных рекомендаций по фармакотерапии ВП и НП не гарантирует их практического применения. Поэтому возникает необходимость в проведении региональных фармакоэпидемиологических исследований, которые позволяют получить объективные данные о существующей



практике применения АМП при лечении пациентов с пневмониями, оценить их соответствие современным стандартам.

Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Выработать подходы к оптимизации антибактериальной терапии при тяжелых пневмониях на основании изучения структуры и антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей, выделенных у взрослых госпитализированных пациентов, умерших от внебольничной и нозокомиальной пневмонии, с использованием бактериологического исследования аутопсийного материала и данных фармакоэпидемиологического исследования.

Задачи исследования

1. Изучить структуру возбудителей тяжелых внебольничных пневмоний с летальным исходом.
2. Исследовать чувствительность возбудителей внебольничных пневмоний с летальным исходом к антимикробным препаратам.
3. Изучить структуру назначения антимикробных препаратов взрослым пациентам с тяжелой внебольничной пневмонией с точки зрения рациональности выбора препарата, режима дозирования, пути введения и длительности лечения.
4. Изучить структуру возбудителей тяжелых нозокомиальных пневмоний с летальным исходом.
5. Исследовать чувствительность возбудителей нозокомиальных пневмоний с летальным исходом к антимикробным препаратам.
6. Изучить структуру назначения антимикробных препаратов взрослым пациентам с тяжелой нозокомиальной пневмонией с точки зрения рациональности выбора препарата, режима дозирования, пути введения и длительности лечения.
7. Разработать предложения по выбору антимикробных препаратов для этиотропной и эмпирической терапии тяжелых внебольничных и нозокомиальных пневмоний.

Научная новизна исследования

Впервые:

- проведено изучение этиологии ВП и НП с летальным исходом с использованием параллельного бактериологического и гистологического исследования аутопсийного материала;

- проведено определение спектра чувствительности к АМП основных возбудителей ВП и НП с летальным исходом в отдельно взятом регионе России;
- предложен алгоритм эмпирического выбора АМП при тяжелых ВП и НП, на основании локальных данных по структуре и антибиотикорезистентности возбудителей тяжелых пневмоний.

Практическая ценность работы

1. Выявлены основные возбудители тяжелых ВП и НП у взрослых пациентов и определен спектр их чувствительности к АМП.
2. Проанализирована тактика антибактериальной терапии тяжелой ВП и НП с точки зрения современных рекомендаций.
3. Полученные данные дают возможность ограничить использование малоэффективных с фармакодинамической точки зрения антибиотиков, что позволяет уменьшить число случаев их необоснованного и нерационального применения, снизить риск развития серьезных осложнений и неблагоприятного исхода при тяжелых ВП и НП.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сложившаяся практика лечения тяжелой ВП и НП в г. Смоленске и г. Ярцево во многих случаях не соответствует современным стандартам и нуждается в оптимизации.
2. Учитывая структуру возбудителей и профиль резистентности к АМП, в схемах эмпирической терапии тяжелой ВП в г. Смоленске целесообразно использовать цефалоспорины III-IV поколения или эртапенем, в г. Ярцево – амоксициллин/клавуланат, эртапенем или респираторные фторхинолоны; необходимость включения в режимы стартовой терапии препаратов, активных в отношении MRSA (ванкомицин, линезолид и др.) требует дополнительного изучения.
3. В схемах эмпирической терапии тяжелой НП в г. Смоленске и в г. Ярцево целесообразно использовать имипенем или меропенем и ванкомицин или линезолид. Цефалоспорины III-IV поколения, фторхинолоны и амикацин могут быть рекомендованы для терапии тяжелых НП только на основании результатов определения чувствительности выделенных возбудителей.

Внедрение результатов в практику

Метод параллельного бактериологического и гистологического исследований аутопсийного материала внедрен в работу микробиологических лабораторий

Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии (НИИАХ СГМА), ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Смоленской области», ММУЗ «Ярцевская центральная районная больница» (ЦРБ), МЛПУ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» (КБСМП) г. Смоленска.

Основные положения работы используются в учебном процессе при обучении студентов, клинических интернов и ординаторов на кафедре клинической фармакологии СГМА, проведении циклов специализации и усовершенствования врачей-бактериологов при СГМА.

Апробация работы

Результаты работы представлены: на циклах усовершенствования врачей-бактериологов и клинических фармакологов, проводимых кафедрами микробиологии, клинической фармакологии и НИИАХ СГМА (Смоленск, 2006, 2007, 2008); на 34-ой и 35-ой конференциях молодых ученых Смоленской государственной медицинской академии (Смоленск 2006, 2007); на IX Международном конгрессе МАКМАХ/BSAC по антимикробной терапии (Москва, 2007); на совместном заседании кафедры клинической фармакологии и НИИАХ СГМА; на областном совещании врачей-бактериологов (Смоленск, 2008).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 9 в центральной (включая 2 в ВАК-рекомендуемых журналах) и 2 в местной печати.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, результатов, обсуждения полученных данных, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 199 источников, в том числе 39 отечественных и 160 иностранных. Материал иллюстрирован 41 таблицей и 5 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа состояла из двух этапов:

I. Выявление основных возбудителей тяжелых ВП и НП с летальным исходом и спектра их чувствительности к АМП по результатам параллельного гистологического и микробиологического исследования.

II. Ретроспективный анализ антибактериальной терапии тяжелых ВП и НП с летальным исходом с помощью фармакоэпидемиологического исследования.

Работа была выполнена в течение 2005-2007 гг. на базе кафедры клинической фармакологии и НИИАХ СГМА, МЛПУ «КБСМП», ОГУЗ «Смоленский областной институт патологии», ММУЗ «Ярцевская ЦРБ».

Микробиологическое исследование (выделение и идентификация микроорганизмов) клинического материала проводилось в лаборатории клинической микробиологии НИИАХ СГМА и в бактериологическом отделе клинико-диагностической лаборатории Ярцевской ЦРБ. Определение чувствительности к АМП выделенных микроорганизмов проводилось в НИИАХ СГМА.

Гистологическое исследование аутопсийного материала проводилось в отделении клинической патологии №2 (г. Смоленск) и Ярцевском межрайонном отделении клинической патологии ОГУЗ «Смоленский областной институт патологии».

Материалом для микробиологического и гистологического исследований служили ткань легких, печени, селезенки и кровь из правых отделов сердца, полученные при аутопсии 130 взрослых пациентов (21-96 лет) с клиническим и/или патологоанатомическим диагнозами пневмония. Взятие аутопсийного материала проводилось не позднее 24 ч от момента смерти.

При проведении гистологического исследования полученный материал фиксировали в водном 10% нейтральном растворе формалина, жидкости Карнуа и подвергали стандартной проводке с заливкой в парафин. Из полученных блоков готовили срезы тканей легких, печени и селезенки толщиной 5-7 микрон, которые окрашивались гематоксилином и эозином, по ван Гизону, по Гомори, по Вейгерту.

При микробиологическом исследовании использовался полуколичественный метод посева клинического материала. Выделение и идентификация микроорганизмов выполнялись в соответствии со стандартными лабораторными процедурами.

Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к АМП проводилось согласно методическим указаниям МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» и

рекомендациями Комитета по клиническим и лабораторным исследованиям США (CLSI, 2007 г.). Определялись минимальные подавляющие концентрации (МПК) химически чистых субстанций АМП: для грамотрицательных неферментирующих бактерий, представителей семейства *Enterobacteriaceae* и *S. aureus* - методом двойных серийных разведений в агаре Mueller-Hinton II (BBL, США), для *Streptococcus* spp. и *Haemophilus* spp. - методом серийных разведений в бульоне Mueller-Hinton бульон (BBL, США). Интерпретация результатов также проводилась в соответствии с МУК 4.2.1890-04. Для оценки чувствительности к препаратам, отсутствующим в данных указаниях, использовали стандарты CLSI, 2007 г. и Комитета по антибиотикам французского общества микробиологов (SFM, 2006 г.). Контроль качества определения чувствительности проводили с использованием референтных штаммов: для *S. pneumoniae* - *S. pneumoniae* ATCC 49619; для *H. influenzae* - *H. influenzae* ATCC 49247, *E. coli* ATCC 35218; для грамотрицательных неферментирующих бактерий и *Enterobacteriaceae* - *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *P. aeruginosa* ATCC 27853; для *S. aureus* - *S. aureus* ATCC 29213.

Определение продукции БЛРС штаммами *Enterobacteriaceae* проводилось путем сравнения МПК цефтазидима, цефтазидима/клавуланата и цефотаксима, цефотаксима/клавуланата и методом двойных дисков с применением дисков с амоксициллином/клавуланатом (20/10 мкг), цефтазидимом (30 мкг) и цефотаксимом (30 мкг) или цефепимом (30 мкг).

Обработка результатов определения чувствительности производилась с помощью программы M-lab (НИИАХ), позволяющей рассчитать количество чувствительных, умеренно-резистентных, резистентных штаммов, МПК₅₀, МПК₉₀, диапазон МПК и распределение МПК. В соответствии с общепринятой практикой к нечувствительным относили резистентные и умеренно-резистентные штаммы.

Объектом фармакоэпидемиологического исследования были 123 истории болезни пациентов в возрасте ≥18 лет, умерших от ВП или НП в различных отделениях КБСМП г. Смоленска и Ярцевской ЦРБ.

Для регистрации данных о каждом умершем пациенте, включенном в исследование, и проводимой АБТ были разработаны индивидуальные регистрационные карты (ИРК 1, ИРК 2), в которых фиксировались сведения о сроках возникновения пневмонии, критерии постановки диагноза, наличие сопутствующей и фоновой патологии, осложнения, результаты микробиологического и гистологического исследований аутопсийного материала, назначавшиеся АМП.

Информация, внесенная в ИРК, вводилась в специальную компьютерную базу, созданную на основе пакета Microsoft Access 2000, с помощью которой производилась первичная оценка и анализ данных.

Статистическая обработка всех данных проводилась в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP). Описательная статистика была выполнена для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной: при анализе качественных переменных определялись частота и доля (%) от общего числа случаев, при анализе количественных переменных – среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, медиана. Расчет показателей производился для всей группы в целом и по каждому центру отдельно.

Результаты исследования и их обсуждение

Структура и чувствительность к антимикробным препаратам возбудителей фатальной внебольничной пневмонии

В исследование было включено 57 пациентов с гистологически подтвержденной ВП в возрасте от 26 до 85 лет (средний возраст $51,1 \pm 14,5$ лет), в том числе 37 (64,9%) мужчин и 20 (35,1%) женщин. Из них 33 пациента (57,9%) находились на лечении в КБСМП г. Смоленска, 24 (45,2%) - в Ярцевской ЦРБ. Пациенты с ВП были госпитализированы в отделения различного профиля: 43 (75,4%) - терапии, 5 (8,8%) – ОРИТ, по 3 (5,3%) - кардиологии и неврологии, 2 (3,5%) - хирургии, 1 (1,8%) - травматологии.

Клинические симптомы пневмонии имели место в 41 (71,9%) случае, лабораторные признаки - в 30 (52,6%), рентгенологические данные - в 37 (64,9%). Диагноз пневмонии при жизни не был поставлен у 13 (22,8%) больных. Из фоновых и сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечались алкоголизм – в 34 (59,6%) случаях и заболевания сердечно сосудистой системы (ССС) – в 17 (29,8%), при этом пациенты Ярцевской ЦРБ чаще страдали алкогольной болезнью (79,2%), а среди пациентов КБСМП с высокой частотой встречались заболевания ССС и хронический бронхит (45,5% и 30,3% соответственно). Пневмония как основное заболевание имела место у 47 (82,5%), как осложнение других заболеваний – у 10 (17,5%) пациентов, и являлась причиной смерти в 50 (87,7%) случаях.

Продолжительность госпитализации до момента смерти в среднем составляла $2 \pm 1,2$ суток (от 40 мин до 8 суток), в Ярцевской ЦРБ - $2,4 \pm 1,5$ суток, в КБСМП - $1,8 \pm 0,8$ суток. Временной интервал от момента смерти пациентов до

момента вскрытия в среднем составил 15 ч 52 мин \pm 8 ч 2 мин (от 2 ч 54 мин до 34 ч 12 мин, медиана – 14 ч 30 мин), при этом в Ярцевской ЦРБ он равнялся 14 ч 16 мин \pm 7 ч 53 мин, в КБСМП – 17 ч \pm 8 ч 6 мин.

Для микробиологического и гистологического исследований от пациентов с гистологически подтвержденной пневмонией было получено 170 образцов. При анализе локализации и объема поражения выявлено, что преобладало двустороннее поражение – у 37 (64,9%) умерших, из них субтотальное и тотальное поражение имело место в 12 (30,8%) случаях. Правостороннее поражение отмечалось у 14 (24,6%) умерших, левостороннее – у 4 (7,0%). По характеру воспалительного процесса чаще имела место фибринозно-гнойная пневмония – 53 (93,0%) случая. В 4 (7,0%) случаях отмечалась серозно-гнойная пневмония.

Бактериальные возбудители были выделены у 52 (91,2%) пациентов, чаще всего они выделялись из нижних долей правого и левого легких – в 41 (36,0%) случае (рис. 1).



Рис. 1. Структура исследованных клинических образцов, из которых были выделены этиологически значимые возбудители

Всего идентифицировано 70 аэробных бактерий, причем монокультура выделена в 75,0%, а микробные ассоциации в 25,0% случаев. Преобладающими возбудителями ВП были *K. pneumoniae* и *S. aureus*, составившие соответственно 31,4% и 28,6% от всех выделенных штаммов. Монокультура этих патогенов выделена у 15 (28,8%) и 13 (25,0%) пациентов соответственно, у 5 (9,6%) пациентов выявлена их ассоциация между собой. Реже встречались *S. pneumoniae* – 12,9%, *H.*

influenzae - 11,4% и *E.coli* - 10,0% от всех выделенных штаммов. Структура возбудителей ВП в центрах имела некоторые отличия: В КБСМП наиболее частыми возбудителями были *K. pneumoniae* (22,5%), *S. pneumoniae* (22,5%), *H. influenzae* (17,5%) и *E.coli* (17,5%), в Ярцевской ЦРБ - *S. aureus* (53,3%) и *K. pneumoniae* (43,3%) (табл.1).

Таблица 1

Спектр возбудителей ВП в разных центрах

Возбудитель	Всего		Центр			
			Смоленск		Ярцево	
	п	%	п	%	п	%
<i>K. pneumoniae</i>	22	31,4	9	22,5	13	43,3
<i>S. aureus</i>	20	28,6	4	10,0	16	53,3
<i>H. influenzae</i>	8	11,4	7	17,5	1	3,3
<i>E. coli</i>	7	10,0	7	17,5	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	9	12,9	9	22,5	-	-
<i>Enterobacter spp.</i>	2	2,9	2	5,0	-	-
<i>P. mirabilis</i>	1	1,4	1	2,5	-	-
<i>Streptococcus cfr G</i>	1	1,4	1	2,5	-	-
Всего	70	100	40	100	30	100

Все штаммы *K. pneumoniae* были чувствительны к цефалоспорином III-IV поколений, амоксициллину/клавуланату, карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам и ко-тримоксазолу (табл. 2).

E. coli характеризовалась 100% чувствительностью к цефалоспорином III-IV поколений, карбапенемам и аминогликозидам. Фторхинолоны, ко-тримоксазол и амоксициллин/клавуланат были активны в отношении 6 из 7 штаммов *E. coli*, ампициллин – в отношении четырех.

Из 32 исследованных штаммов энтеробактерий один штамм *E. coli* был одновременно устойчив к АМП 3 классов: амоксициллину/клавуланату, фторхинолонам и ко-тримоксазолу. Штаммов, продуцирующих БЛРС, обнаружено не было.

Все штаммы *S. aureus* были чувствительны к ванкомицину, линезолиду, ко-тримоксазолу и фузидовой кислоте (табл. 3). Высокой активностью характеризовались также линкозамиды: клиндамицин был активен в отношении 100% тестируемых штаммов, линкомицин – 95%.

Суммарная чувствительность к АМП *S. pneumoniae*, выделенных при фатальной ВП
(n=22)

АМП	Диапазон МПК, мг/л	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Ампициллин	16 - 128	64	128	0	0	100
Амоксициллин /клавуланат	2 - 4	2	4	100	0	0
Пиперациллин	8-32	16	16	95,5	4,5	0
Пиперациллин /тазобактам	2 - 8	4	8	100	0	0
Цефоперазон	0,125 - 0,5	0,25	0,5	100	0	0
Цефоперазон /сульбактам	0,06 - 0,25	0,25	0,25	100	0	0
Цефотаксим	0,06	0,06	0,06	100	0	0
Цефтазидим	0,125 - 0,5	0,25	0,5	100	0	0
Цефтриаксон	0,03 - 0,06	0,06	0,06	100	0	0
Цефелим	0,03 - 0,125	0,06	0,125	100	0	0
Имипенем	0,125 - 0,5	0,25	0,5	100	0	0
Меропенем	0,03 - 0,06	0,03	0,06	100	0	0
Эртапенем	0,008 - 0,06	0,008	0,06	100	0	0
Амикацин	1 - 8	2	4	100	0	0
Гентамицин	0,5 - 2	1,0	1,0	100	0	0
Ципрофлоксацин	0,03 - 0,125	0,06	0,06	100	0	0
Левифлоксацин	0,06 - 0,125	0,06	0,06	100	0	0
Моксифлоксацин	0,125 - 0,25	0,125	0,25	100	0	0
Ко-тримоксазол	0,125 - 1	0,5	0,5	100	0	0

Невысокая частота резистентности была отмечена к фторхинолонам, гентамицину и рифампицину – устойчивыми оказались 10% штаммов. Более высокая частота резистентности *S. aureus* наблюдалась к тетрациклину (15%), хлорамфениколу (20%) и эритромицину (20%). Два штамма (10%) *S. aureus* были резистентны к оксациллину. Они были также нечувствительны к ряду других АМП – фторхинолонам, гентамицину, рифампицину, тетрациклину, хлорамфениколу, эритромицину и линкомицину. Поскольку пациенты, у которых были выделены метициллинорезистентные *S. aureus*, с момента поступления в стационар до момента смерти находились на ИВЛ, в этих случаях можно предполагать

нозокомиальное инфицирование и/или посмертную контаминацию легочной ткани штаммами MRSA, колонизирующими дыхательные пути.

Таблица 3

Суммарная чувствительность к АМП *S. aureus*, выделенных при фатальной ВП (n=20)

АМП	Диапазон МПК, мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	МПК ₅₀ , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Оксациллин	0,25 -256	0,25	256	90,0	0	10,0
Эритромицин	0,25 - 512	0,5	128	80,0	10,0	10,0
Клиндамицин	0,125 - 0,125	0,125	0,125	100,0	0	0
Линкомицин	1 - 64	2	2	95,0	0	5,0
Хлорамфеникол	4 - 128	8	64	80,0	0	20,0
Ципрофлоксацин	0,25 - 32	0,5	32	90,0	0	10,0
Левифлоксацин	0,125 - 8	0,25	4	90,0	0	10,0
Моксифлоксацин	0,03 - 1	0,03	1	90,0	10,0	0
Гентамицин	0,5 - 128	0,5	128	90,0	0	10,0
Линезолид	2 - 4	2	2	100,0	0	0
Рифампицин	0,008 - 256	0,016	256	90,0	0	10,0
Тетрациклин	0,25 - 64	0,25	64	85,0	0	15,0
Фузидовая к-та	0,125 - 0,125	0,125	0,125	100	0	0
Ко-тримоксазол	0,03 - 0,25	0,06	0,25	100,0	0	0
Ванкомицин	1 - 2	2	2	100,0	0	0

Все выделенные 9 штаммов *S. pneumoniae* оказались чувствительны ко всем тестируемым АМП: амоксициллину (МПК₉₀ 0,03 мг/л), пенициллину (МПК₉₀ 0,016 мг/л), амоксициллину/клавуланату (МПК₉₀ 0,03 мг/л), цефтриаксону (МПК₉₀ 0,03 мг/л), цефтаксиму (МПК₉₀ 0,06 мг/л), цефелиму (МПК₉₀ 0,03 мг/л), цефоперазону (МПК₉₀ 0,06 мг/л), имипенему (МПК₉₀ 0,008 мг/л), азитромицину (МПК₉₀ 0,25 мг/л), эритромицину (МПК₉₀ 0,06 мг/л), кларитромицину (МПК₉₀ 0,03 мг/л), клиндамицину (МПК₉₀ 0,06 мг/л), ципрофлоксацину (МПК₉₀ 1,0 мг/л), левифлоксацину (МПК₉₀ 1,0 мг/л), моксифлоксацину (МПК₉₀ 0,125 мг/л), хлорамфениколу (МПК₉₀ 2,0 мг/л), тетрациклину (МПК₉₀ 2,0 мг/л), ко-тримоксазолу (МПК₉₀ 0,125 мг/л) и ванкомицину (МПК₉₀ 0,5 мг/л). На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что как пенициллины, так и цефалоспорины III поколения сохраняют клиническое

значение при терапии тяжелых пневмококковых инфекций, из фторхинолонов наиболее активным препаратом проявил себя моксифлоксацин.

Среди выделенных нами 8 штаммов *H. influenzae* один оказался нечувствительным к ампициллину (МПК₉₀ 2,0 мг/л), при этом все штаммы сохраняли чувствительность к амоксициллину/клавуланату (МПК₉₀ 4,0 мг/л), цефтриаксону (МПК₉₀ 0,125 мг/л), цефепиму (МПК₉₀ 0,5 мг/л) и имипенему (МПК₉₀ 2,0 мг/л). Азитромицин был активен в отношении всех выделенных штаммов *H. influenzae* (МПК₉₀ 2,0 мг/л), в то время как кларитромицин - лишь в отношении четырех (МПК₉₀ 16,0 мг/л). Однако выявленная *in vitro* резистентность к кларитромицину не может являться основанием к предсказанию его клинической неэффективности, так как *in vivo* кларитромицин образует активный метаболит 14-гидроксикларитромицин, в 2-4 раза превосходящий исходное соединение по активности в отношении *H. influenzae*. Фторхинолоны характеризовались одинаково высокой активностью в отношении этого возбудителя (МПК₉₀ 0,06 мг/л). Все штаммы *H. influenzae* были также чувствительны к тетрациклину (МПК₉₀ 0,5 мг/л) и хлорамфениколу (МПК₉₀ 0,5 мг/л), к ко-тримоксазолу оказался устойчив один штамм (МПК₉₀ 16 мг/л).

Структура и чувствительность к антимикробным препаратам возбудителей фатальной нозокомиальной пневмонии

В исследование было включено 73 пациента с гистологически подтвержденной НП в возрасте от 21 до 96 лет ($58,0 \pm 16,2$ лет), в том числе 51 (69,9%) мужчина и 22 (30,1%) женщины. Из них 37 пациентов (50,7%) находились на лечении в КБСМП г. Смоленска, 36 (49,3%) - в Ярцевской ЦРБ.

Пациенты с НП были госпитализированы в отделения различного профиля: 29 (39,7%) - терапии, 11 (15,1%) - ОРИТ, 10 (13,7%) - травматологии, 9 (12,3%) - неврологии, 6 (8,2%) - хирургии, по 4 (5,5%) - кардиологии и нейрохирургии. Клинические симптомы пневмонии имели место в 35 (47,9%) случаях, лабораторные признаки - в 38 (52,1%), рентгенологические данные - в 39 (53,4%). Диагноз пневмонии не был поставлен при жизни у 28 (38,4%) пациентов. На тяжесть течения и неблагоприятный исход заболевания оказывало влияние наличие у пациентов фоновых и сопутствующих заболеваний. Чаще всего имел место алкоголизм - в 21 (28,8%) случае и заболевания ССС - в 20 (27,4%), реже хронический бронхит - в 12 (16,4%) и патология ЦНС - в 6 (8,2%) случаях. При этом у пациентов КБСМП чаще,

чем у пациентов Ярцевской ЦРБ, встречались заболевания ССС и хронический бронхит/ХОБЛ (КБСМП - 51,4% и 21,6% соответственно, Ярцевская ЦРБ – 2,8% и 11,1% соответственно). Пневмония как основное заболевание имела место в 41 (56,2%), а как осложнение других заболеваний – в 32 (43,8%) случаях. НП часто была осложнением заболеваний ЦНС (различные виды ОНМК) - 16 (21,9%) случаев, заболеваний ССС – 10 (13,7%), заболеваний травматологического и хирургического профиля – 11 (15,1%). В 63 (86,3%) случаях НП являлась причиной смерти.

Продолжительность госпитализации до момента смерти в среднем составляла $13,5 \pm 12,2$ суток (от 1 суток до 59 суток), в Ярцевской ЦРБ - $13,1 \pm 9,5$ суток, в КБСМП - $13,9 \pm 14,4$ суток. Временной интервал от момента смерти пациентов до момента вскрытия в среднем составил 14 ч 23 мин \pm 7 ч 26 мин (от 1 ч 40 мин до 35 ч, медиана – 14 ч 35 мин), в Ярцевской ЦРБ - 14 ч 29 мин \pm 7 ч 13 мин, в КБСМП – 14 ч 17 мин \pm 7 ч 44 мин.

Для микробиологического и гистологического исследований от пациентов с гистологически подтвержденной пневмонией было получено 190 образцов. Бактериальные возбудители выделены у 70 (95,9%) пациентов, чаще всего они выделялись из нижних долей правого и левого легких – в 61 (36,7%) и 60 (34,9%) случаях соответственно (рис. 2).

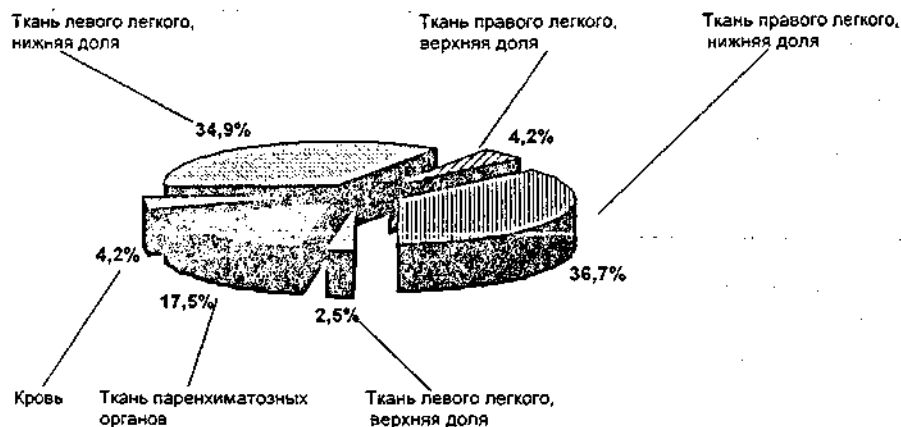


Рис. 2. Структура исследованных клинических образцов, из которых были выделены этиологически значимые возбудители

При анализе локализации и объема поражения выявлено, что преобладало двустороннее поражение – у 55 (75,3%) умерших, из них субтотальное и тотальное поражение имело место в 12 (23,6%) случаях. Правостороннее и левостороннее поражения отмечались в 9 (12,3%) случаях. По характеру воспалительного ответа чаще встречалась фибринозно-гнойная пневмония - 67 (91,8%) случаев. В 6 (8,2%) случаях имела место серозно-гнойная пневмония.

Преобладающими возбудителями НП были *S. aureus* и *K. pneumoniae*, составившие соответственно 35,0% и 26,5% от всех выделенных штаммов (табл. 4).

Таблица 4

Спектр возбудителей НП в разных центрах

Возбудитель	Всего		Центр			
			Смоленск		Ярцево	
	n	%	n	%	n	%
<i>S. aureus</i>	41	35,0	13	19,1	28	57,1
<i>K. pneumoniae</i>	31	26,5	14	20,6	17	34,7
<i>E. coli</i>	16	13,7	16	23,8	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	11	9,4	7	10,3	4	8,2
<i>A. baumannii</i>	5	4,3	5	7,4	-	-
<i>Enterobacter spp.</i>	5	4,3	5	7,4	-	-
<i>H. influenzae</i>	2	1,7	2	2,9	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	2	1,7	2	2,9	-	-
<i>M. morgani</i>	2	1,7	2	2,9	-	-
<i>P. mirabilis</i>	1	0,9	1	1,5	-	-
<i>S. maltophilia</i>	1	0,9	1	1,5	-	-
Всего	117	100	68	100	49	100

Монокультура этих микроорганизмов идентифицирована у 31 (44,3%) и 25 (35,7%) пациентов соответственно. Ассоциация *S. aureus* и *K. pneumoniae* с другими патогенами имела место у 23 (32,9%) и 21 (30%) пациентов, причем в 14 (20,0%) случаях выявлена их ассоциация между собой. Реже встречались *E. coli* и *P. aeruginosa*, составившие 13,7% и 9,4% от всех выделенных штаммов. Следует отметить, что в Ярцевской ЦРБ ассоциации микроорганизмов были представлены двумя возбудителями, а в КБСМП в состав ассоциаций входило 3 и более бактерий.

Несмотря на отсутствие в историях болезней умерших пациентов четких указаний на время развития НП, учитывая среднюю длительность госпитализации и выявленный спектр возбудителей, можно предположить преобладание поздней НП.

Все тестированные штаммы *Enterobacteriaceae* обладали высокой чувствительностью к имипенему, меропенему и эртапенему. Другие классы АМП проявляли более низкую активность: к цефтазидиму, цефтриаксону, цефотаксиму и цефепиму было выявлено 45,6%, 45,6%, 49,2% и 42,1% резистентных штаммов, к ципрофлоксацину, амикацину и гентамицину – 38,6%, 31,1% и 33,3% штаммов соответственно (табл. 5).

Таблица 5

Суммарная чувствительность бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных при фатальной НП (n=57)

АМП	Диапазон МПК, мг/л	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Ч. %	У/Р, %	Р. %
Ампициллин	0,25 - 256	256	256	8,8	1,7	89,5
Амоксициллин /клавуланат	0,25 - 256	16	64	49,1	24,6	26,3
Цефоперазон	0,06 - 256	16	256	50,9	3,5	45,6
Цефоперазон /сульбактам	0,125 - 64	2	32	87,7	10,5	1,8
Цефотаксим	0,03 - 256	4	256	50,9	5,3	43,9
Цефтазидим	0,125 - 256	2	256	54,4	10,5	35,1
Цефтриаксон	0,03 - 256	2	256	54,4	0	45,6
Цефепим	0,03 - 256	0,5	256	57,9	1,8	40,3
Имипенем	0,03 - 1	0,25	1	100	0	0
Меропенем	0,016 - 0,25	0,03	0,06	100	0	0
Эртапенем	0,008 - 1	0,06	0,5	100	0	0
Амикацин	1 - 64	4	32	78,9	19,3	1,8
Гентамицин	0,5 - 256	1	256	66,7	0	33,3
Ципрофлоксацин	0,016 - 128	0,06	128	61,4	5,3	33,3
Левифлоксацин	0,03 - 32	0,125	32	64,9	0	35,1
Моксифлоксацин	0,03 - 64	0,25	64	57,9	3,5	38,6
Ко-тримоксазол	0,125 - 256	0,5	128	78,9	0	21,1

Все штаммы *K. pneumoniae*, *E. coli* и *Enterobacter* spp., резистентные к цефалоспорином III-IV поколения, являлись продуцентами БЛРС и были одновременно устойчивы к АМП 3 классов: амоксициллину/клавуланату, цефалоспорином III-IV поколения и фторхинолонам. У 11 из них дополнительно имела место устойчивость к гентамицину, а у 7 - к ко-тримоксазолу.

Следует отметить более высокую резистентность грамотрицательных неферментирующих бактерий к исследованным препаратам, по сравнению с энтеробактериями. Все выделенные 5 штаммов *A. baumannii* были резистентны к пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, цефотаксиму, цефоперазону, цефепиму и гентамицину (МПК₉₀ всех АМП составила 256 мг/л). Цефоперазон/сульбактам оказался активен в отношении 3 штаммов (МПК₉₀ 64 мг/л), амикацин - в отношении одного (МПК₉₀ 512 мг/л). Нечувствительными к ципрофлоксацину были 100% штаммов (МПК₉₀ 128 мг/л). Полимиксин В, имипенем и меропенем характеризовались высокой активностью в отношении всех выделенных штаммов *A. baumannii* (МПК₉₀ 1 мг/л, 2 мг/л и 4 мг/л соответственно). Из 5 выделенных штаммов *A. baumannii* 4 были одновременно устойчивы к АМП 3 классов: 3 - к аминогликозидам, цефалоспорином III-IV поколения и фторхинолонам, 1 - к цефалоспорином III-IV поколения, фторхинолонам и ко-тримоксазолу.

Все выделенные штаммы *P. aeruginosa* были чувствительны к пиперациллину/тазобактаму и полимиксину В (табл. 6). Невысокая частота резистентности отмечалась к имипенему - 9,1%. Другие АМП характеризовались низкой активностью в отношении данного возбудителя - к цефтазидиму, цефепиму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, амикацину, гентамицину и ципрофлоксацину было выявлено 72,7% нечувствительных штаммов. Из 11 исследованных штаммов *P. aeruginosa* 6 были одновременно устойчивы к АМП 4 классов: аминогликозидам, цефалоспорином III-IV поколения, фторхинолонам и ко-тримоксазолу, при этом у одного из них ещё имела место устойчивость к карбапенемам.

Все штаммы *S. aureus* были чувствительны к ванкомицину, линезолиду и фузидовой кислоте, низкая частота резистентности (2,4%) отмечена к ко-тримоксазолу. К ципрофлоксацину, гентамицину, эритромицину и клиндамицину резистентными были 39,0%, 39,0%, 29,3% и 9,8% штаммов соответственно. Частота выделения метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* составила 41,5% (табл. 7).

Суммарная чувствительность к АМП *P. aeruginosa*, выделенных при фатальной НП
(n=11)

АМП	Диапазон МПК, мг/л	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	У/Р, %	Р, %
Цефтазидим	2 - 32	16	16	27,3	63,6	9,1
Цефотаксим	16 - 256	128	128	0	27,3	72,7
Цефепим	1 - 16	16	16	27,3	72,7	0
Цефоперазон	4 - 256	32	32	27,3	63,6	9,1
Цефоперазон /сульбактам	4 - 128	32	32	27,3	63,6	9,1
Пиперациллин /тазобактам	4 - 64	32	64	100	0	0
Имипенем	0,5 - 128	2	4	90,9	0	9,1
Меропенем	0,125 - 64	8	8	45,5	45,5	9,0
Эртапенем	2 - 128	64	128	0	0	100
Амикацин	1 - 256	256	256	27,3	0	72,7
Гентамицин	1 - 256	256	256	27,3	0	72,7
Ципрофлоксацин	0, 125 - 64	64	64	27,3	0	72,7
Левифлоксацин	0,5 - 64	64	64	27,3	0	72,7
Моксифлоксацин	1 - 128	128	128	0	27,3	72,7
Полимиксин В	1 - 2	2	2	100	0	0
Ко-тримоксазол	4 - 256	256	256	0	0	100

Анализ антибактериальной терапии тяжелой внебольничной пневмонии

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ 57 историй болезни пациентов с фатальной ВП, из них 23 пациента находились на лечении в Ярцевской ЦРБ, 34 - в КБСМП г. Смоленска. АБТ проводилась 49 пациентам - 17 из 23 (73,9%) в Ярцевской ЦРБ, 32 из 34 (94,1%) в КБСМП.

Как свидетельствуют полученные данные, выбор АМП для лечения тяжелых ВП в большинстве случаев осуществлялся без учета наиболее вероятных возбудителей и данных об антибиотикорезистентности. В Ярцевской ЦРБ неадекватный выбор АМП имел место у 82,3% пациентов, в КБСМП – у 21,9%.

Суммарная чувствительность к АМП *S. aureus*, выделенных при фатальной НП (n=41)

АМП	Диапазон МПК, мг/л	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Ч. %	У/Р, %	Р. %
Оксациллин	0,25 - 512	1	256	58,5	0	41,5
Эритромицин	0,25 - 512	0,5	32	70,7	17,1	12,2
Клиндамицин	0,06 - 512	0,125	0,5	90,2	0	9,8
Линкомицин	1 - 512	2	2	90,2	0	9,8
Хлорамфеникол	4 - 128	8	64	68,3	0	31,7
Ципрофлоксацин	0,25 - 32	1	32	61,0	0	39,0
Левифлоксацин	0,125 - 8	0,5	8	61,0	0	39,0
Моксифлоксацин	0,03 - 2	0,06	2	61,0	17,0	22,0
Гентамицин	0,25 - 256	0,5	128	61,0	0	39,0
Линезолид	2 - 4	2	2	100	0	0
Рифампицин	0,008 - 256	0,016	256	78,0	0	22,0
Тетрацилин	0,25 - 256	0,25	64	68,3	0	31,7
Фузидовая к-та	0,125	0,125	0,125	100	0	0
Ко-тримоксазол	0,03 - 128	0,06	0,25	97,6	0	2,4
Ванкомицин	1 - 2	2	2	100	0	0

Ведущими препаратами при лечении тяжелой ВП были цефалоспорины III поколения (табл. 8), однако лишь у 4 пациентов они назначались в комбинации с макролидами (азитромицином), тогда как наличие в стартовом режиме терапии препарата, активного в отношении «атипичных» микроорганизмов улучшает прогноз. Вторым по частоте назначения АМП был цефазолин, характеризующийся низкой активностью в отношении *S. pneumoniae*, отсутствием клинически значимой активности против *H. influenzae* и слабым действием на другие грамотрицательные бактерии. Высокая частота использования аминогликозидов не оправдана, так как препараты данной группы не действуют на основных возбудителей ВП, плохо проникают в бронхиальный секрет и вызывают потенциально опасные нежелательные реакции. Из препаратов группы фторхинолонов для терапии тяжелых ВП использовался ципрофлоксацин, в то время как безусловными преимуществами при лечении инфекций дыхательных путей обладают «респираторные» хинолоны.

Частота применения различных АМП у пациентов с тяжелой ВП

Название ЛС	КБСМП		Ярцевская ЦРБ		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Пенициллин	1/32	3,1	-	-	1/49	2,0
Ампициллин	-	-	1/17	5,9	1/49	2,0
Амоксициллин/клавуланат	1/32	3,1	-	-	1/49	2,0
Цефазолин	5/32	15,6	14/17	82,4	19/49	38,8
Цефотаксим	1/32	3,1	1/17	5,9	2/49	4,1
Цефтриаксон	22/32	68,8	2/17	11,8	24/49	49,0
Азитромицин	5/32	15,6	-	-	5/49	10,2
Линкомицин	3/32	9,4	-	-	3/49	6,1
Амикацин	7/32	21,9	1/17	5,9	8/49	16,3
Гентамицин	2/32	6,3	1/17	5,9	3/49	6,1
Ципрофлоксацин	2/32	6,3	1/17	5,9	3/49	6,1
Метронидазол	4/32	12,5	3/17	17,7	7/49	14,3

Монотерапию получали 29 (59,2%) пациентов, комбинированную терапию (2-3 препарата) - 20 (40,8%). Достоверных различий в частоте проведения комбинированной терапии между лечебными учреждениями выявлено не было ($p=0,07273$). Средняя длительность применения АМП составила $2,2 \pm 1,6$ дня. В 59/75 (78,7%) случаях АМП назначались внутривенно, в 11/75 (14,7%) – внутримышечно, в 5/75 (6,7%) – внутрь. Внутримышечно чаще всего использовали цефазолин, перорально назначали азитромицин. В 71/75 (94,7%) случае применения АМП режим дозирования был правильным. Основной ошибкой при неадекватном дозировании являлось применение заниженной разовой и суточной дозы антибиотика.

Особый интерес представлял выбор антибиотиков для “стартовой” терапии. Стартовая монотерапия применялась у 29 (59,2%) пациентов. При этом наиболее часто использовались цефтриаксон – 14 (48,3%) и цефазолин – 12 (41,4%) случаев. Отмечалось существенное различие в выборе АМП в центрах. В КБСМП преобладало назначение цефтриаксона – у 12/16 (75%), в Ярцевской ЦРБ – цефазолина – у 10/13 (76,9%) пациентов. Для комбинированной стартовой АБТ наиболее часто применяли сочетания цефалоспоринов III поколения с аминогликозидами - 6/16 случаев (37,5%), цефалоспоринов III поколения с азитромицином – 4/16 (25,0%), цефалоспоринов I поколения с аминогликозидами –

3/16 (18,8%). В 7/16 случаях (43,8%) в схемы комбинированной АБТ входил метронидазол.

Анализ антибактериальной терапии тяжелой нозокомиальной пневмонии

В ходе исследования был проведен ретроспективный анализ 66 историй болезни пациентов с тяжелой НП, из них 32 находились на лечении в Ярцевской ЦРБ, 34 – в КБСМП г. Смоленска. АБТ проводилась 58 пациентам - 27 (84,4%) в Ярцевской ЦРБ, 31 (91,2%) - в КБСМП.

Как показывают полученные результаты, выбор препаратов для лечения НП в 48,3% случаев не соответствовал отечественным и зарубежным рекомендациям (35,5% - КБСМП, 63,0% - Ярцевская ЦРБ). Наиболее часто назначались цефтриаксон, цефазолин, амикацин и ампициллин. При этом в КБСМП чаще использовались цефтриаксон и амикацин, в Ярцевской ЦРБ – цефазолин и цефтриаксон (табл. 9).

Таблица 9

Частота применения различных АМП у пациентов с тяжелой НП

Название ЛС	КБСМП		Ярцевская ЦРБ		Всего	
	п	%	п	%	п	%
Ампициллин	5/31	16,1	7/27	25,9	12/58	20,7
Амоксициллин/клавуланат	1/31	3,2	-	-	1/58	1,7
Цефазолин	9/31	29,0	16/27	59,3	25/58	43,1
Цефуросим	2/31	6,5	-	-	2/58	3,4
Цефотаксим	-	-	6/27	22,2	6/58	10,3
Цефтриаксон	17/31	54,8	11/27	40,7	28/58	48,3
Цефтазидим	1/31	3,2	-	-	1/58	1,7
Цефоперазон/сульбактам	1/31	3,2	-	-	1/58	1,7
Азитромицин	1/31	3,2	-	-	1/58	1,7
Кларитромицин	4/31	12,9	-	-	4/58	6,9
Амикацин	13/31	41,9	-	-	13/58	22,4
Гентамицин	1/31	3,2	5/27	18,5	6/58	10,3
Ципрофлоксацин	6/31	19,4	3/27	11,1	9/58	15,5
Метронидазол	6/31	19,4	5/27	18,5	11/58	19,0

Количество АМП, назначавшихся 1 пациенту, варьировало от 1 до 7. Монотерапию получали 23 (39,6%), комбинированную – 35 (60,4%) пациентов. Достоверных различий в частоте проведения комбинированной терапии в КБСМП и в Ярцевской ЦРБ выявлено не было ($p=0,21721$). Чаще всего назначали комбинации цефалоспорины III поколения + аминогликозид - 6/35 (17,1%) случаев, цефалоспорины I поколения + аминогликозид - 3/35 (8,6%), ампициллин + аминогликозид – 2/35 (5,7%). В 11/58 (19,0%) случаях в схемы терапии входил метронидазол. Наиболее часто для стартовой терапии НП применялись цефазолин и ампициллин - у 23 (39,7%) и 12 (20,7%) пациентов соответственно. Смена стартового режима и проведение нескольких курсов АБТ (от 2 до 5) осуществлены у 23 (39,7%) пациентов. В качестве препаратов второй линии чаще применяли цефалоспорины III поколения - у 78,3% (18/23) пациентов, аминогликозиды – у 39,1% (9/23), фторхинолоны и метронидазол – у 26,1% (6/23). Средняя длительность курса АБТ составила $8,6 \pm 6,3$ дня.

Из 120 назначений АМП, наряду с внутривенным введением - 93 (77,5%) случая, в 24 (20,0%) случаях препараты вводились внутримышечно, в 3 (2,5%) - перорально. Внутримышечно чаще всего назначали цефазолин и ампициллин, перорально - кларитромицин. В 116/120 (92,5%) случаях режим дозирования АМП был адекватным. Основными ошибками были уменьшение кратности введения и дозы антибиотика.

ВЫВОДЫ

1. Основными бактериальными возбудителями фатальных ВП у взрослых по результатам бактериологического исследования аутопсийного материала являются *K. pneumoniae* (31,4%), *S. aureus* (28,6%), *S. pneumoniae* (12,9%) и *H. influenzae* (11,4%).
2. Наиболее высокую активность *in vitro* в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, выделенных при фатальных ВП, проявили цефалоспорины III-IV поколений и карбапенемы, к которым были чувствительны все протестированные штаммы. Среди 20 штаммов *S. aureus*, вызвавших ВП с летальным исходом, 2 были устойчивы к метициллину; наиболее высокую (100%) активность в отношении стафилококков демонстрировали ко-тримоксазол, ванкомицин, линезолид, фузидовая кислота и клиндамицин. *S. pneumoniae* был чувствителен ко всем протестированным АМП. Наиболее высокой активностью против *H. influenzae*

обладали цефалоспорины III-IV поколений и фторхинолоны, которые были активны в отношении всех протестированных штаммов.

3. Тактика лечения тяжелой внебольничной пневмонии в КБСМП г. Смоленска и Ярцевской ЦРБ не соответствовала современным отечественным стандартам (21,9% и 82,3% случаев соответственно). Основными проблемами являлись:
 - назначение антибиотиков без учета спектра основных возбудителей и данных о резистентности микроорганизмов;
 - частое назначение нерациональных комбинаций антибиотиков;
 - несоблюдение режима дозирования (ципрофлоксацин, ампициллин, амикацин).
4. Основными бактериальными возбудителями фатальных НП у взрослых по результатам бактериологического исследования аутопсийного материала являются *S. aureus* (35,0%), *K. pneumoniae* (26,5%), *E. coli* (13,7%) и *P. aeruginosa* (9,4%).
5. Высокой фармакодинамической активностью в отношении *Enterobacteriaceae*, выделенных при НП, обладали карбапенемы, к которым были чувствительны все протестированные штаммы. В отношении грамотрицательных неферментирующих бактерий наиболее высокую активность проявляли полимиксин В и имипенем (100% и 93,7% чувствительных штаммов соответственно). Среди 41 штамма *S. aureus*, вызвавшего НП, 17 были устойчивы к метициллину; наиболее высокую активность в отношении стафилококков демонстрировали ванкомицин (100%), линезолид (100%), фузидовая кислота (100%) и ко-тримоксазол (97,6%).
6. Тактика лечения тяжелой нозокомиальной пневмонии в КБСМП г. Смоленска и Ярцевской ЦРБ не соответствовала современным стандартам (35,5% и 63,0% случаев соответственно). Основными проблемами являлись:
 - назначение антибиотиков без учета спектра основных возбудителей и данных о резистентности микроорганизмов;
 - частое назначение нерациональных комбинаций антибиотиков;
 - несоблюдение режима дозирования (ципрофлоксацин, амикацин).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая структуру возбудителей и профиль резистентности к АМП в схемах эмпирической АБТ тяжелой ВП в г. Смоленске целесообразно использовать

цефалоспорины III-IV поколения или эртапенем, в г. Ярцево – амоксициллин/клавуланат, эртапенем или респираторные фторхинолоны.

2. При выборе схем эмпирической АБТ тяжелых НП в г. Смоленске и в г. Ярцево целесообразно использовать комбинацию имипенема и ванкомицина или линезолида. Цефалоспорины III-IV поколения, фторхинолоны и амикацин могут быть рекомендованы для терапии тяжелых НП только на основании результатов определения чувствительности.
3. Клиническим фармакологам лечебных учреждений необходимо проводить регулярный надзор за динамикой фармакодинамической активности антибиотиков в отношении основных возбудителей тяжелых НП (*K. pneumoniae*, *E. coli* и *S. aureus*). В связи с высоким распространением БЛРС среди нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli*, все нозокомиальные штаммы представителей семейства *Enterobacteriaceae* необходимо исследовать на предмет продукции БЛРС. Учитывая высокую частоту выделения MRSA при НП, у всех нозомиальных штаммов *S. aureus* необходимо оценивать наличие метициллинорезистентности.
4. У госпитализированных пациентов с тяжелой пневмонией до начала АБТ необходимо проводить микробиологическое исследование крови и мокроты.

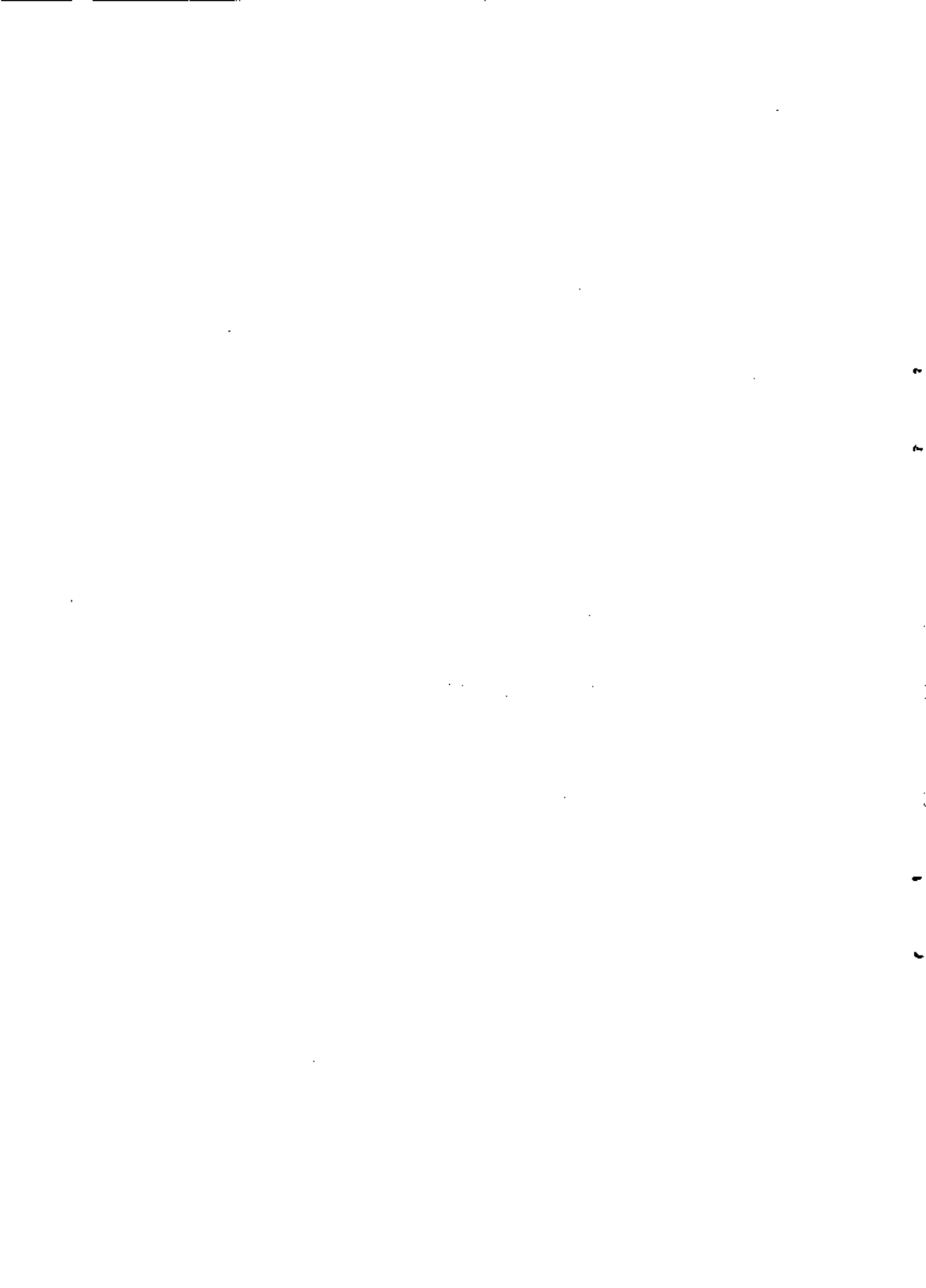
Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

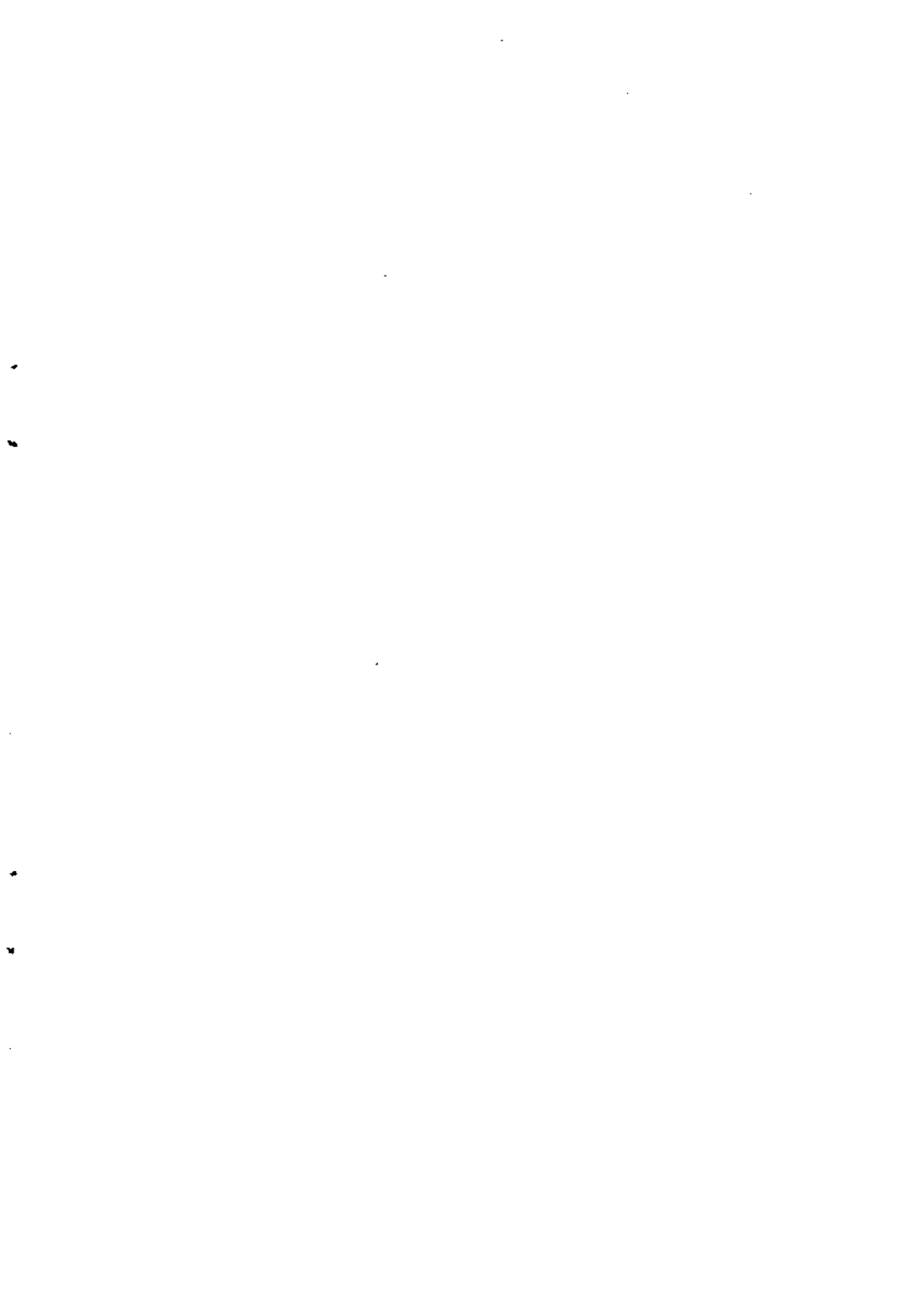
1. Жданюк А.С., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В. Этиология нозокомиальной пневмонии (НП) у пациентов с травмами // Тезисы VII Международной конференции МАКМАХ/ESCMID «Антимикробная терапия» – Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Том 7, - №2. - Приложение 1. – С.25.
2. Иванчик Н.В., Жданюк А.С., Сиятникова Т.М. Этиология пневмоний по данным исследования аутопсийного материала // Тезисы Российской научно-практической конференции, посвященной 110-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова: Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины. - Санкт-Петербург. - 2006 г. - С. 135-136.
3. Иванчик Н.В., Сиятникова Т.М., Зибиров Р.Ф. Этиология пневмоний по данным исследования аутопсийного материала. // Тезисы докладов 34-й конференции молодых ученых и 54-й научной студенческой конференции. - Смоленск, 2006. – С. 36-37.

4. Иванчик Н.В., Козлов С.Н., Зибилов Р.Ф., Рачина С.А., Шаль Е.П., Устюжанин И.В., Сиятнникова Т.М. Этиология тяжелых внебольничных пневмоний // XIV российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Тезисы докладов. – Москва, 2007. – С. 548.
5. Иванчик Н.В., Козлов С.Н., Кречикова О.И., Зибилов Р.Ф., Сиятнникова Т.М. Результаты бактериологического исследования аутопсийного материала при пневмониях и их интерпретация // Тезисы IX Международного конгресса МАКМАХ/BSAC по антимикробной терапии. – Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Том 9. – №2. – Приложение 1. – С. 24.
6. Рачина С.А., Иванчик Н.В., Кречикова О.И., Козлов Р.С., Шаль Е.П., Устюжанин И.В., Яцышина С.Б., Астахова Т.С., Кондратьева Т.Ю., Потехина Е.С. Влияние предшествующей антибактериальной терапии на результативность микробиологических исследований при внебольничной пневмонии (ВП) // Тезисы IX Международного конгресса МАКМАХ/BSAC по антимикробной терапии. – Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Том 9. – №2. – Приложение 1. – С. 35-36.
7. Устюжанин И.В., Рачина С.А., Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Шаль Е.П., Артемьева Е.В. Особенности этиологии внебольничной пневмонии у пациентов многопрофильных стационаров г. Смоленска // Тезисы докладов 35-й конференции молодых ученых и 55-й научной студенческой конференции. – Смоленск, 2007. – С. 50-51.
8. Иванчик Н.В., Козлов С.Н., Кречикова О.И., Сиятнникова Т.М. Этиология тяжелых нозокомиальных пневмоний с летальным исходом // Тезисы X Международного конгресса МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии. – Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Том 10. – №2. – Приложение 1. – С. 22.
9. Иванчик Н.В., Козлов С.Н., Рачина С.А., Кречикова О.И., Сиятнникова Т.М. Антибиотикорезистентность возбудителей фатальных внебольничных пневмоний у взрослых // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Том 10. – №4. – С. 368-380.
10. Иванчик Н.В., Козлов С.Н., Рачина С.А., Кречикова О.И. Этиология фатальных внебольничных пневмоний у взрослых // Пульмонология. – 2008. – №6. – С. 53-58.
11. Иванчик Н.В., Козлов С.Н. Фармакоэпидемиологический анализ лечения тяжелых внебольничных пневмоний // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Тезисы докладов. – Москва, 2009. – С. 577.

СПИСОК ИСПОЛЪЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	антибактериальная терапия
АМП	антимикробный препарат
БЛРС	бета-лактамазы расширенного спектра
ВП	внебольничная пневмония
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
КБСМП	клиническая больница скорой медицинской помощи
МПК	минимальная подавляющая концентрация
НИИАХ	Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии
НП	нозокомиальная пневмония
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
СГМА	Смоленская государственная медицинская академия
ССС	сердечно-сосудистая система
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС	центральная нервная система
ЦРБ	центральная районная больница
CLSA	комитет по клиническим и лабораторным исследованиям США
MRSA	метициллинорезистентные <i>Staphylococcus aureus</i>
SFM	комитет по антибиотикам французского общества микробиологов





ИВАНЧИК

Натали Владимировна

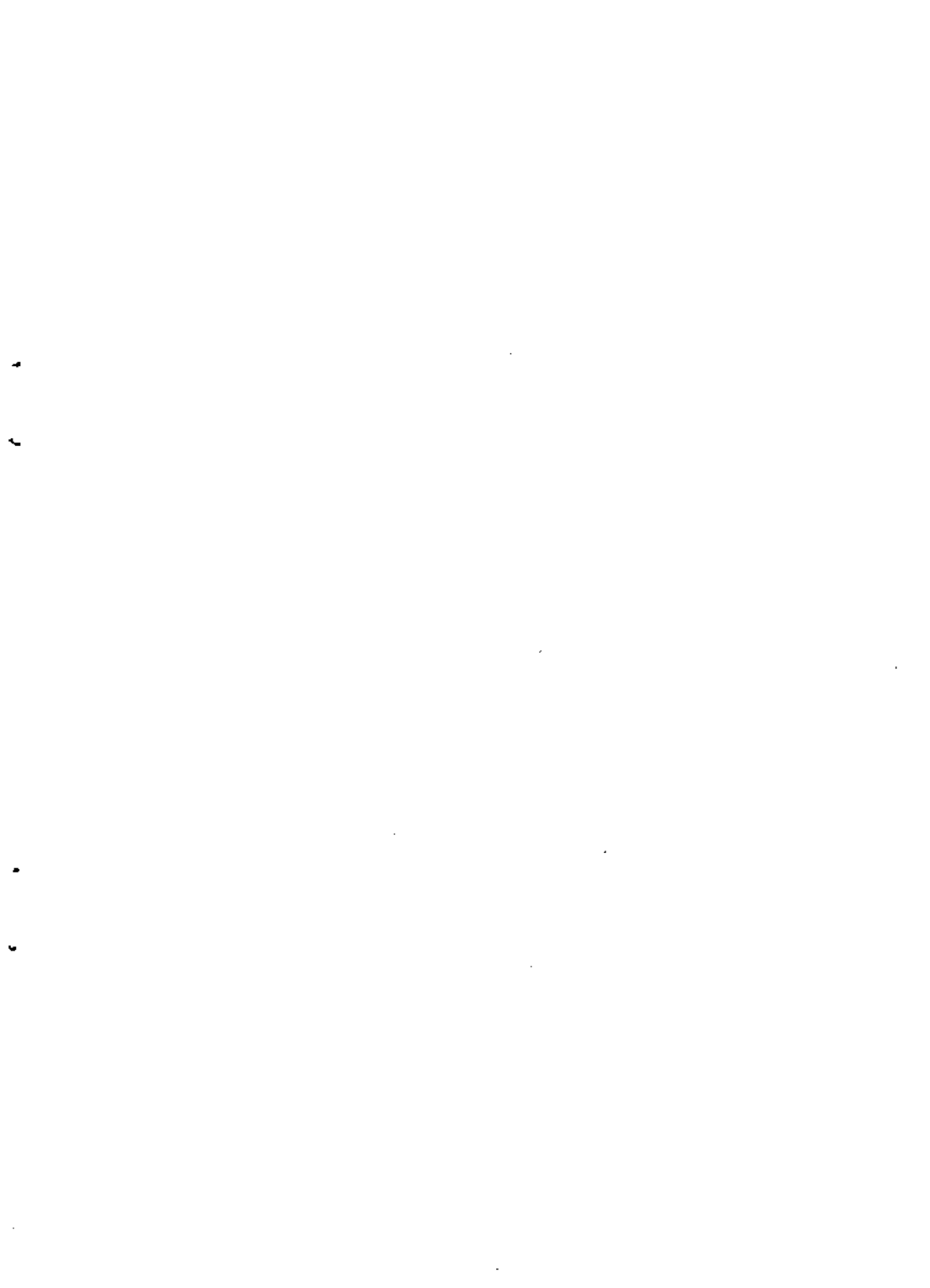
**ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ПНЕВМОНИЙ НА ОСНОВАНИИ
ДАННЫХ О СТРУКТУРЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Формат 60x84/16. Тираж 80. Дата сдачи в печать 30.03.2009 г.
Печ. листов 1,75. Заказ № 2067/1.

Отпечатано в ООО «Принт-Экспресс»,
г. Смоленск, проспект Гагарина, 21. Тел.: (4812) 32-80-70



2009A
10702

09-10702