

УДК 616.9:616-006.6

Этиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии

Г.М. Галстян, Г.А. Клясова, С.А. Катрыш,
И.К. Золотовская, А.Г. Галстян, В.М. Городецкий

Гематологический научный центр, Москва, Россия

Введение. Цель работы – изучить возбудителей нозокомиальных пневмоний, определить частоту их встречаемости и исследовать чувствительность к антибиотикам штаммов, выделенных у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании проанализированы результаты изучения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у онкогематологических больных с пневмониями, госпитализированных в ОРИТ ГНЦ с декабря 2009 г. по декабрь 2010 г.

Результаты. Исследовано 142 образца жидкости БАЛ у 72 больных в возрасте от 19 до 86 лет. У половины больных было состояние агранулоцитоза, у 60% проводилась ИВЛ длительностью от 1 до 93 суток, средняя продолжительность пребывания в ОРИТ составила 15 суток. Частота выявления микроорганизмов в БАЛ возрастала с увеличением продолжительности пребывания в ОРИТ: при менее 2-недельного пребывания бактерии выявлялись в 42–54% случаев, более 2-недельного – в 76%. Изменялась не только частота выявления патогенов, но и их спектр. При поступлении в ОРИТ штаммы *Acinetobacter baumannii* выявляли в 15%, к концу первой недели – в 50%, при более 2 недель – в 61% случаев. Штаммы *A. baumannii* на 1-й неделе в 14%

случаев были чувствительны к карбапенемам, в 33% – к амикацину, в 25% – к нетилмицину, а со 2-й недели отмечалась 100% резистентность к карбапенемам и аминогликозидам, чувствительность сохранялась лишь к колистину и тигециклину. Одновременно отмечен рост частоты выявления *Pseudomonas aeruginosa* с 10% до 18%. Все штаммы *P. aeruginosa* были чувствительны к колистину, к карбапенемам – лишь треть штаммов, большинство – нечувствительны к цефалоспорином, аминогликозидам и фторхинолонам. Штаммы семейства *Enterobacteriaceae* были чувствительны к карбапенемам, амикацину и колистину, но резистентны к цефалоспорином. Грамположительные микроорганизмы, в 75% случаев метициллинорезистентные штаммы, были чувствительны к ванкомицину и линезолиду. *Pneumocystis carinii* были обнаружены в 13% БАЛ. Инвазивный аспергиллез легких диагностирован у 17 (23,6%) из 72 больных. Лишь у 8 больных получен рост *Aspergillus* spp. в БАЛ, в остальных случаях диагноз установлен по положительному антигену *Aspergillus* (галактоманнану). ДНК цитомегаловируса была выявлена в БАЛ в 26,1% случаев методом ПЦР.

Заключение. Этиология нозокомиальных пневмоний у гематологических больных, находящихся в ОРИТ, характеризуется преобладанием полирезистентных грамотрицательных бактерий – *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. В качестве препаратов выбора эмпирической антимикробной терапии грамотрицательной инфекции может рассматриваться сочетание карбапенемов с колистином.

Контактный адрес:
Геннадий Мартинович Галстян
Тел.: (495) 612-48-59
Эл. почта: ggalst@rambler.ru

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus*, карбапенемы, аминогликозиды, колистин, тигециклин.

Hospital-Acquired Pneumonia in Patients with Hematological Malignancies in an ICU

G.M. Galstyan, G.A. Klyasova, S.A. Katrysh, I.K. Zolotovskaya, A.G. Galstyan, V.M. Gorodetskiy

Hematology Scientific Center, Moscow, Russia

Objective. To determine causative agents of *hospital-acquired pneumonia* (HAP), their incidence rates, and susceptibility to antimicrobial agents in patients with hematological malignancies in an *intensive care unit* (ICU).

Materials and Methods. Broncho-alveolar lavage (BAL) specimens obtained from oncohaematologic patients with pneumonia hospitalized to the ICU between December 2009 and December 2010 were retrospectively studied.

Results. A total of 142 BAL specimens were obtained from 72 hospitalized patients aged of 19 to 86 years. A half of patients had agranulocytosis; 60% of patients were received MV for 1 to 93 days; the mean length of ICU stay was 15 days. BAL culture positivity increased with increasing length of ICU stay: ≤ 2 weeks vs. > 2 weeks (42–54% vs. 76%). Isolation rates for *A. baumannii* were as follows: at the time of ICU admission – 15%, at the end of first week – 50%, > 2 weeks – 61%. Susceptibility of *A. baumannii* isolated at the first week was as follows: carbapenems – 14%, amikacin – 33%, netilmicin – 25%. All *A. baumannii* isolates obtained after first week were resistant to carbapenems and aminoglycosides and remained susceptible to colistin and tigecycline only. The incidence rates of *P. aeruginosa* were increasing from 10% to 18%.

All *P. aeruginosa* isolates were susceptible to colistin, $1/3$ of the isolates were susceptible to carbapenems, and most isolates were non-susceptible to cephalosporins, aminoglycosides, and fluoroquinolones. *Enterobacteriaceae* were susceptible to carbapenems, amikacin, and colistin. Gram-positive pathogens were methicillin-resistant and susceptible to vancomycin and linezolid. A total of 13% of BAL cultures were positive for *Pneumocystis carinii*. Invasive pulmonary aspergillosis was diagnosed in 17 of 72 patients (23.6%). *Aspergillus* spp. was cultured in 8 patients only; the remaining cases were diagnosed by positive galactomannan test. Cytomegalovirus DNA was detected in BAL specimens using PCR in 26.1% of cases.

Conclusions. Multidrug resistant Gram-negative microorganisms, such as *A. baumannii* and *P. aeruginosa*, are predominant among causative agents of hospital-acquired pneumonia in patients with hematological malignancies hospitalized to ICU. Drugs of choice for empiric antimicrobial therapy may be combination of a carbapenem with colistin.

Key words: hospital-acquired pneumonia, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus*, carbapenems, aminoglycosides, colistin, tigecycline.

Введение

Нозокомиальной (госпитальной) пневмонией считается пневмония, регистрируемая через 48 часов и более после госпитализации, при отсутствии инкубационного периода в момент поступления больного в стационар. Согласно данным однодневного эпидемиологического исследования EPIC, проведенного в 1992 г. в 1417 отделениях интенсивной терапии стран Европы, частота нозокомиальной пневмонии составила 46,9%, что значительно выше, чем частота других распространенных нозокомиальных инфекций, например мочевых путей (17,6%), сепсиса (12%), раневой инфекции (6,9%) и др. [1]. В повторном исследовании EPIC II, проведенном спустя 15 лет, не анализировались

отдельно нозокомиальные инфекции, но и в этом исследовании легочная инфекция была наиболее часто встречающейся (64%), опережая абдоминальную инфекцию (20%) и инфекцию крови (15%) [2].

Выделение нозокомиальной пневмонии в отдельную от внебольничной пневмонии форму проводится не только с целью установить, где и когда она возникла, но и в связи с тем, что внебольничная и нозокомиальная пневмонии нередко вызываются совершенно разными патогенами. Если среди этиологических причин внебольничных пневмоний часто верифицируют такие микроорганизмы, как *Streptococcus pneumoniae* (33,3% случаев), *Klebsiella pneumoniae* (21%), *Haemophilus influenzae* (11,1%), *Staphylococcus aureus* (11,1%), *Mycoplasma pneumoniae* (3,2%), то среди возбудителей нозокоми-

альных пневмоний выделяются *Pseudomonas aeruginosa* (27%), *S. aureus* (40%), *K. pneumoniae* (27%), *S. maltophilia* (10%) и др. Некоторые патогены, как например *Stenotrophomonas maltophilia*, встречаются преимущественно при нозокомиальной инфекции [3].

Кроме того, нозокомиальная инфекция отличается от внебольничной не только возбудителями, но и тем, что при госпитальной инфекции значительно чаще встречаются полирезистентные штаммы, которые значительно затрудняют лечение и выбор препаратов для антибактериальной терапии. Например, *метициллинрезистентные S. aureus* (MRSA) при нозокомиальных инфекциях встречаются в 5 раз чаще, чем при внебольничных пневмониях, а полирезистентные штаммы микроорганизмов – в 4 раза чаще [3]. При нозокомиальной пневмонии чаще, чем при внебольничной пневмонии, в начале терапии эмпирически назначаются неадекватные антибактериальные препараты и чаще отмечается неэффективность стартовой антибактериальной терапии [3, 4]. Среди больных с нозокомиальными пневмониями выше смертность, чем при внебольничных пневмониях [4,5].

Учитывая высокий риск наличия полирезистентных бактерий и менее благоприятный прогноз, выделяют раннюю нозокомиальную пневмонию, возникающую в течение первых пяти дней с момента госпитализации, и позднюю, развивающуюся после пятого дня госпитализации [6]. Но наиболее существенную роль в тяжести развившейся нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными микроорганизмами, играет не столько срок ее возникновения, сколько наличие факторов риска антибиотикорезистентности возбудителей [6]. К таким факторам риска относятся длительное пребывание в стационаре, проведение иммуносупрессивной терапии, наличие онкологического или онкогематологического заболевания, пребывание в ОРИТ, проведение *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ) и др. [4–6].

ОРИТ Гематологического научного центра является единственным специализированным отделением в России, предназначенным для проведения интенсивной терапии у онкогематологических больных. У этой категории больных развитие пневмонии и обусловленной ею острой дыхательной недостаточности являются наиболее частыми причинами их поступления в отделение интенсивной терапии [7, 8]. У гематологических больных имеется сразу несколько факторов риска развития пневмоний, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Кроме того, некоторые возбудители нозокомиальных пневмоний встречаются преиму-

щественно у больных с заболеваниями системы крови, например аспергиллы, пневмоцисты, легионеллы. Частота встречаемости возбудителей нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в условиях отделения интенсивной терапии практически не изучена.

Цель настоящей работы – определить возбудителей нозокомиальных пневмоний, исследовать частоту встречаемости и их чувствительность к антибиотикам у онкогематологических больных в ОРИТ.

Материал и методы

В ретроспективном исследовании проанализированы результаты изучения *бронхоальвеолярного лаважа* (БАЛ), полученного при выполнении фибробронхоскопии у онкогематологических больных с пневмониями, госпитализированных в ОРИТ Гематологического научного центра с декабря 2009 г. по декабрь 2010 г.

Диагноз пневмонии устанавливали на основании выявления у больного клинической картины инфекции (лихорадки) и появления инфильтративных изменений при радиологическом исследовании. Поскольку у большей части больных пневмония развивалась на фоне выраженной нейтропении (агранулоцитоза), при котором рентгенография легких малоинформативна [6, 9], всем больным при подозрении на пневмонию выполнялась компьютерная томография легких, по результатам которой выявлялась область наибольшего поражения для получения БАЛ. Лаваж выполнялся введением в бронхи во время бронхоскопии подогретого до 37 °С физиологического раствора натрия хлорида с помощью одноразовых шприцов 8 порций по 20 мл. Возвращали 40–60% объема введенной жидкости, которую собирали в стерильный пластиковый мешок. После окончания процедуры полученная жидкость перемешивалась и направлялась на следующие исследования: бактериоскопия (окраска по Граму, Циль–Нильсену, калькофлюором белым), подсчет количества микроорганизмов, определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан), флуоресцентная микроскопия на наличие пневмоцист, ПЦР на герпесвирусы (цитомегаловирус – ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр ЭБВ, вирус простого герпеса-1 и 2). Бактериальную этиологию пневмонии считали при выявлении > 10³ КОЕ/мл микроорганизмов в жидкости БАЛ.

Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам оценивали с помощью тест-систем AST-N102, AST-GN25 на автоматическом анализаторе VITEK® 2 (bioMérieux). При характеристике результатов определения чувствительности бакте-

Таблица 1. Характеристика больных

Параметры	Значения
Мужчины/женщины (n)	35/37
Возраст, годы (медиана)	15–77 (57)
Число больных, которым проводилась ИВЛ	43
Длительность ИВЛ, сутки (медиана)	1–93 (14)
Число больных в состоянии агранулоцитоза	36
Длительность агранулоцитоза, сутки (медиана)	1–45 (10)
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки (медиана)	2–113 (15)
Число больных с:	
лимфогранулематозом	5
лимфомой	18
апластической анемией	4
идиопатической тромбоцитопенической пурпурой	4
миелодиспластическим синдромом	4
острым миелоидным лейкозом	12
острым лимфобластным лейкозом	7
хроническим лимфолейкозом	2
пароксизмальной ночной гемоглобинурией	1
множественной миеломой	12
гемофилией А	1
гаптеновым агранулоцитозом	2

рий использовали следующие показатели: чувствительные (Ч), умеренно резистентные или штаммы с промежуточной чувствительностью (П), резистентные (Р).

Определение антигена *Aspergillus* (галактоманнан) в сыворотке крови и жидкости БАЛ проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем PLATELIA® *Aspergillus* (BioRad Laboratories, США). Антиген считали положительным при значениях оптической плотности индекса в крови, равной 0,5 и выше, а для жидкости БАЛ – от 1,0 и выше.

При диагностике инвазивного аспергиллеза легких учитывали факторы риска, данные компьютерной томографии лёгких, микологические признаки, к которым относили определение положительного антигена *Aspergillus* или выделение культуры *Aspergillus* spp. в жидкости БАЛ.

Диагноз пневмоцистной пневмонии устанавливали при выявлении пневмоцист в жидкости БАЛ при соответствующей клинической картине, подтверждаемой данными компьютерной томографии лёгких.

Диагностирование вирусной этиологии пневмонии представляло собой сложную задачу. Одно

только выявление ДНК вируса жидкости в БАЛ мы не рассматривали как доказательство вирусной этиологии пневмонии. Диагноз вирусной природы пневмонии устанавливался по совокупности проявлений клинической картины, данных исследования сыворотки крови на антитела к вирусам, выявления методом ПЦР ДНК вирусов в жидкости БАЛ и в крови.

Результаты исследований

Всего было исследовано 142 образца жидкости БАЛ, полученных у 72 больных (35 мужчин, 37 женщин) в возрасте от 19 до 86 лет (медиана – 57 лет). У половины больных во время нахождения в ОРИТ было состояние агранулоцитоза (количество лейкоцитов или гранулоцитов крови менее $0,5 \times 10^9$ /л). У 60% больных проводилась ИВЛ, длительность которой составила от 1 до 93 суток. Время пребывания больных в ОРИТ составило в среднем 15 суток (табл. 1). У большинства больных были опухолевые заболевания системы крови, по поводу которых им проводилась цитостатическая полихимиотерапия. Пневмония, как правило, возникала на фоне иммунокомпрометированного состояния больных, вызванного либо проведенной

Таблица 2. Частота выявления бактерий (в %) в жидкости БАЛ ($n = 142$) на различных сроках пребывания в ОРИТ

Патогены	Длительность пребывания в ОРИТ			
	24 ч	2–7 сут.	8–15 сут.	> 15 сут.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15	50	56	61
<i>Burkholderia cepacia</i>	5	–	–	–
<i>Enterobacter</i> spp.	25	22	25	18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	–	13	18
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	14	6	3
<i>Streptococcus</i> гр. «viridans»	15	7	–	–
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5	7	–	–
<i>Legionella pneumophila</i>	5	–	–	–

химиотерапией, либо самим заболеванием системы крови.

Частота выявления микроорганизмов в жидкости БАЛ возрастала с увеличением продолжительности пребывания больного в ОРИТ (рис. 1). У больных, находившихся в ОРИТ более 2 недель, в $2/3$ случаев в БАЛ выявляли бактерии. Причем изменялась не только частота выявления патогенов, но и их спектр (табл. 2). Как следует из данных, приведенных в табл. 2, при поступлении в ОРИТ *Acinetobacter baumannii* выявляли всего в 15% исследований БАЛ. Но уже к концу первой недели пребывания в ОРИТ – в 50%, а у тех, кто находился в ОРИТ более 2 недель – в 61% случаев. Одновременно отмечен рост почти в два раза частоты выявления синегнойной палочки (с 10% до 18%). Спустя 2 недели основными возбудителями бактериальных пневмоний в ОРИТ были *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и бактерии семейства *Enterobacteriaceae*.

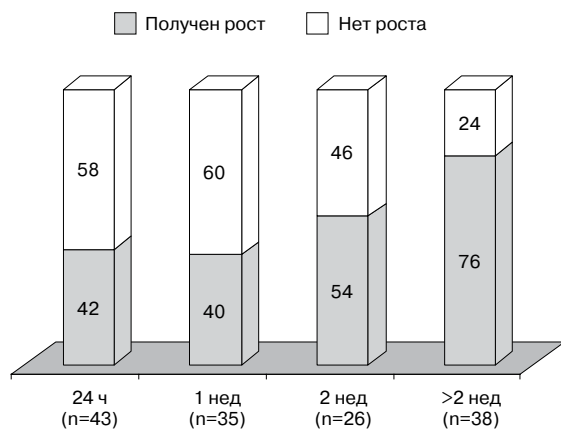


Рис. 1. Частота выявления бактерий (в %) в жидкости БАЛ у больных в зависимости от сроков госпитализации в ОРИТ.

Чувствительность основных «проблемных» грамотрицательных бактерий к антибиотикам представлена на рис. 2.

Штаммы *A. baumannii* обладали хорошей чувствительностью к колистину: выявлен лишь один резистентный штамм и 2 штамма с промежуточной чувствительностью к нему. Большинство штаммов обладало промежуточной чувствительностью к тигециклину, резистентных к тигециклину штаммов не выявлено. Почти 50% штаммов были чувствительны или имели промежуточную чувствительность к цефоперазону/сульбактаму. Как правило, почти все штаммы *A. baumannii* были резистентны к карбапенемам, аминогликозидам и цефалоспоринам.

Отмечалось изменение чувствительности штаммов *A. baumannii* по мере увеличения длительности пребывания больного в ОРИТ. Если в жидкости БАЛ, полученной в течение первой недели, 14% штаммов были чувствительны к имипенему и меропенему, 33% – к амикацину и 25% – к нетилмицину, то уже начиная со второй недели пребывания в ОРИТ в 100% случаях выявлялась резистентность к карбапенемам и аминогликозидам при сохранении чувствительности лишь к колистину и тигециклину.

Штаммы *P. aeruginosa* в 100% случаев были чувствительны к колистину, к карбапенемам сохраняли чувствительность лишь треть штаммов. Большинство штаммов было нечувствительно к цефалоспоринам (в том числе и с антисинегнойной активностью), аминогликозидам и фторхинолонам.

При пневмониях, вызванных бактериями семейства *Enterobacteriaceae*, в большинстве случаев микроорганизмы были чувствительны к карбапенемам, амикацину и колистину. К цефалоспоринам в большинстве случаев выявлялась резистентность.

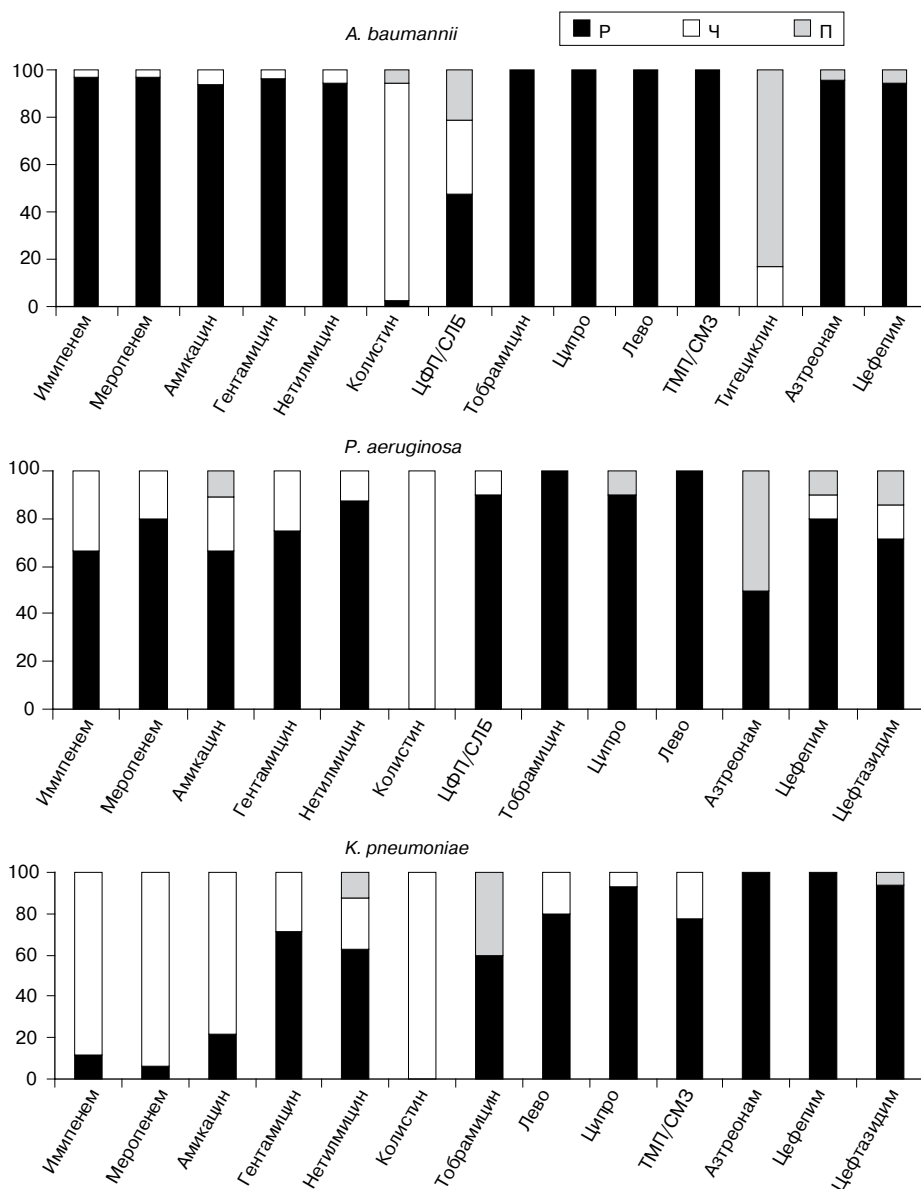


Рис. 2. Распределение грамотрицательных бактерий по чувствительности к антимикробным препаратам (в %). Лево – левофлоксацин, ципро – ципрофлоксацин, ТМП/СМЗ – триметоприм/сульфаметоксазол, ЦФП/СЛБ – цефоперазон/сульбактам. Р – резистентность, Ч – чувствительность, П – промежуточная чувствительность

Что касается пневмоний, вызванных грамположительными микроорганизмами, то в 75% случаев они были вызваны MRSA-штаммами, при этом во всех случаях чувствительными к ванкомицину и линезолиду.

79 образцов жидкости БАЛ были исследованы на наличие *Pneumocystis carinii*, которые были обнаружены в 10 (13%) из них. Как правило, *P. carinii* обнаруживали уже в первые сутки в ОРИТ (медиа-на – одни сутки), лишь у двух больных они были обнаружены на 10-е и на 17-е сутки.

Инвазивный аспергиллез легких был диагностирован у 17 (23,6%) из 72 больных. Следует отметить, что лишь у 8 (47%) пациентов был получен рост *Aspergillus* spp. в жидкости БАЛ, а в остальных случаях микологическим подтверждением инфекции было определение положительного антигена *Aspergillus* галактоманна в жидкости БАЛ и/или в крови. Причем, в жидкости БАЛ положительный галактоманн был определен у 10 (59%) больных, а в крови только у 5 (29%) больных.

ДНК цитомегаловируса (метод ПЦР) в жидкости БАЛ была выявлена в 26,1% случаев. Вирусы герпеса 1-го и 2-го типа были выявлены в 33% случаев, вирус Эпштейна–Барр – в 41% случаев, однако выявление этих вирусов в большинстве случаев не являлось проявлением вирусной пневмонии.

Обсуждение результатов

Особенностью обследованного нами контингента больных явилось наличие у них сразу нескольких факторов риска, индуцирующих появление полирезистентных возбудителей инфекции. Большинство пациентов (60 из 72) относились к категории иммунокомпрометированных онкогематологических больных. Нарушение иммунитета у них обусловлено как основным заболеванием, так и проводимым химиотерапевтическим лечением. Половина из них находилась в состоянии агранулоцитоза. В ОРИТ поступали, как правило, больные, которые уже какое-то время, иногда длительное, находились в гематологическом стационаре и до развития у них критического состояния получали терапию антибиотиками широкого спектра действия. Подтверждением этого является тот факт, что почти у половины больных с пневмониями при поступлении в первые сутки в жидкости БАЛ не выявлялись бактерии, поскольку предварительная терапия антибиотиками широкого спектра снижала результативность исследования БАЛ. Именно поэтому мы считали пороговой величиной при диагностике пневмонии выявление в жидкости БАЛ $>10^3$ КОЕ/мл микроорганизмов, а не $>10^4$ КОЕ/мл, как это принято во многих руководствах [6].

Анализ наших данных показывает, что наиболее часто в жидкости БАЛ выявлялись неферментирующие грамотрицательные бактерии – *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* sp., причем, по мере увеличения длительности пребывания больных в ОРИТ возрастала и частота выявления этих патогенов, а также резистентность их к антибактериальным препаратам. Во многих отделениях интенсивной терапии в последние годы отмечается рост числа пневмоний, вызываемых *A. baumannii* [10]. Согласно данным NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance System) в США *A. baumannii* вызывает до 6,9% нозокомиальных пневмоний [11]. К факторам риска развития пневмоний, вызванных *A. baumannii*, относят длительное применение антибиотиков, длительную ИВЛ, а также исходную тяжесть состояния больных [12, 13]. Отмечается высокая смертность при инфекциях, вызванных *A. baumannii* [14].

Другим проблемным грамотрицательным микроорганизмом была *P. aeruginosa*. За время пребывания в ОРИТ частота её выявления в жидкости БАЛ возросла почти в 2 раза, достигая 18%. Наши данные соответствуют результатам исследования EPIC II, согласно которому у больных в отделениях интенсивной терапии различных стран мира *P. aeruginosa* выявляется в среднем с частотой 19% [2]. Этот микроорганизм является одним из наиболее частых этиологических причин нозокомиальных пневмоний [3], выявляясь у 26,7% больных [15]. Пневмонии, вызванные полирезистентными штаммами *P. aeruginosa*, являются независимым фактором риска неблагоприятного исхода у больных в ОРИТ [16]. Возрастание роли неферментирующих грамотрицательных бактерий – синегнойной палочки и ацинетобактера в ряду грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций отмечается и в российских исследованиях – NPRS (1995–1996 гг. и 1997–1999 гг.), «РЕЗОРТ» (2002–2004 гг.) и «РЕВАНШ» (2006–2007 гг.) [17].

Частота резистентности к антимикробным препаратам грамотрицательных бактерий, выявленных в нашем исследовании, чрезвычайно велика и представляет собой трудно решаемую проблему. Большинство выделенных у онкогематологических больных с нозокомиальной пневмонией штаммов *Acinetobacter* spp. были резистентны к цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам, а также к имипенему и меропенему. 47% штаммов были резистентны к цефоперазону/сульбактаму. Наши данные отличаются от результатов другого исследования в России, согласно которому лишь 2% штаммов *A. baumannii* в отделениях интенсивной терапии обладают резистентностью к имипенему [17]. В Европе число резистентных к имипенему штаммов достигает 23% [18], но и это количество ниже, чем у обследованного нами контингента больных. Большие надежды возлагались в борьбе с *Acinetobacter* spp. на тигециклин [19]. Однако в ОРИТ Гематологического научного центра, где тигециклин применяют уже более 2 лет, 83% штаммов обладали к нему только промежуточной чувствительностью и лишь 17% были чувствительными. Наибольшей активностью в отношении штаммов *Acinetobacter* spp. обладал колистин.

Штаммы *P. aeruginosa*, выделенные из жидкости БАЛ у онкогематологических больных, также характеризовались более высоким уровнем резистентности к антимикробным препаратам, чем в реанимационных отделениях в целом по России и в странах Европы. По данным российских иссле-

дований, в течение 10 лет отмечается рост резистентности синегнойной палочки к имипенему с 7 до 29% [17], а в Европе число резистентных к имипенему штаммов достигает 28% [20]. В нашем исследовании к имипенему были резистентными 67% штаммов. Как и в случае с *Acinetobacter* spp., все исследованные штаммы были чувствительными только к колистину.

Столь высокую частоту встречаемости полирезистентных штаммов – возбудителей нозокомиальных пневмоний у исследованного нами контингента больных можно объяснить тем, что большинство из них до поступления в ОРИТ длительно получали терапию антибиотиками, что является одним из факторов риска развития полирезистентности [21]. Больным с нейтропенией карбапенемы назначают в режиме монотерапии [22].

В отличие от неферментирующих грамотрицательных бактерий представители семейства *Enterobacteriaceae* в большинстве своем были чувствительны и к амикацину, и к карбапенемам. Наши данные совпадают с данными по России [17].

В целом, колистин следует рассматривать как препарат для лечения нозокомиальных пневмоний, вызванных полирезистентными штаммами синегнойной палочки и ацинетобактера [23].

Пневмонии, вызванные грамположительными бактериями, представляли меньшую проблему с точки зрения выбора антибиотиков. Хотя большинство штаммов *S. aureus* и были метициллинорезистентными, но все они были чувствительными к ванкомицину и линезолиду, которые, согласно проведенным метаанализам, в равной степени эффективны при пневмониях, вызванных метициллинорезистентными штаммами [24, 25].

Высокую частоту пневмоцистных пневмоний и инвазивного легочного аспергиллеза мы объясняем особенностью обследованного контингента больных, большинство из которых относится к категории иммунокомпрометированных. Особо следует подчеркнуть роль определения антигена *Aspergillus* галактоманнана в диагностике инвазивного аспергиллеза. Согласно международным критериям положительные значения оптической плотности антигена галактоманнана в жидкости БАЛ составляют от 1,0 и выше, а в крови от 0,5 и выше. У обследованного нами контингента больных более чем в половине случаев диагноз инвазивного аспергиллеза был подтвержден положительным антигеном *Aspergillus* галактоманнаном в крови и/или жидкости БАЛ, а не выявлением культуры мицелиальных грибов. Следует отметить преимущества в диагностике инвазивного аспергиллеза с помощью антигена галактоманна-

на, которые заключаются не только в более высокой чувствительности метода, но и во временном факторе получения результатов исследования. Определение антигена галактоманнана занимает не более 4 часов, в то время как появление роста *Aspergillus* в исследуемых образцах наблюдается, как правило, на 2–3-и сутки, а идентифицировать до вида удается на 4–5-е сутки.

Диагностика вирусной этиологии пневмонии всегда представляет собой сложную задачу. В общей популяции среди больных с нозокомиальными пневмониями методом ПЦР цитомегаловирус выявляется в 22,2% случаев, вирус Эпштейна–Барр – в 12,7% [27], при респиратор-ассоциированной пневмонии вирус герпеса 1-го типа обнаруживается в жидкости БАЛ у 31% больных [28]. Эти данные сопоставимы с частотой выявления вирусов у обследованного нами контингента больных. Однако само по себе выявление вируса в жидкости БАЛ не является доказательством вирусной этиологии пневмонии, поэтому решение о начале противовирусной терапии принималось только по совокупности данных, учитывающих состояние больного, эффективность проводимой антибактериальной терапии, результаты исследования крови на наличие ДНК вируса, антител к вирусам классов IgM и IgG.

Таким образом, этиология нозокомиальных пневмоний у гематологических больных в ОРИТ характеризуется преобладанием грамотрицательных бактерий. Частота их обнаружения возрастает по мере увеличения продолжительности пребывания больного в ОРИТ.

Наиболее проблемными патогенами являются *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, большинство штаммов которых резистентны к карбапенемам. В то же время карбапенемы сохраняют свою активность в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Почти все штаммы чувствительны к колистину. Следовательно, у этой категории больных в качестве препаратов выбора эмпирической антимикробной терапии грамотрицательной инфекции может рассматриваться сочетание карбапенемов с колистином.

В отношении грамположительных микроорганизмов – возбудителей нозокомиальной пневмонии сегодня сохраняется высокая активность ванкомицина и линезолида.

Проведение теста на уровень галактоманнана в крови и жидкости БАЛ должно стать обязательным при обследовании гематологических больных с пневмониями. Выполнение этого теста позволяет не только значительно ускорить диагностику инвазивного легочного аспергиллеза, но и своевременно

начать адекватное противогрибковое лечение, что крайне важно при этой инфекции.

В протокол обследования гематологических больных с пневмониями следует обязательно вклю-

чить исследования на пневмоцистную и вирусную инфекции.

Литература

1. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274:639-44.
2. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., et al. Infection in Intensive Care Units International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units JAMA 2009; 302:2323-9.
3. Jeon E.J., Cho S.G., Shin J.W., et al. The difference in clinical presentations between healthcare-associated and community-acquired pneumonia in University-Affiliated Hospital in Korea. Yonsei Med J 2011; 52:282-7.
4. Shorr A.F., Owens R.C. Jr. Quality pneumonia care: distinguishing community-acquired from health care-associated pneumonia. Am J Health Syst Pharm 2009; 66(12 Suppl 4):S8- S14.
5. Brito V., Niederman M.S. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. Curr Opin Infect Dis 2009; 22:316-25.
6. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Под ред. А.Г. Чучалина и Б.Р. Гельфанда. М. 2009.
7. Kroschinsky F., Weise M., Illmer T., et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. Intensive Care Med 2002; 28:1294-300.
8. Горелов В.Г. Эффективность искусственной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности у больных гемобластозами. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1994. 23 с.
9. Gruson D., Hilbert G., Vargas F., et al. Usefulness of computed tomography in early detection of pneumonia in leukopenic patients. Intensive Care Med 2001; 27:444.
10. Luna C.M., Vujacich P., Niederman M.S., et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1997; 111:676-85.
11. Gaynes R., Edwards J.R., National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. Clin Infect Dis 2005; 41:848-54.
12. Baraibar J., Correa H., Mariscal D., et al. Risk factors for infection by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients with pneumonia. Chest 1997; 112:1050-4.
13. Crnich C.J., Safdar N., Maki D.G. The role of the intensive care unit environment in the pathogenesis and prevention of ventilator-associated pneumonia. Respir Care 2005; 50:813-36.
14. Trotter V., Namias N., Pust D.G., et al. Outcomes of *Acinetobacter baumannii* infection in critically ill surgical patients. Surg Infect 2007; 8:437-43.
15. Carvalho E.M., Massarollo P.C., Levin A.S., et al. Comparative study of etiological diagnosis of nosocomial pneumonia. Braz J Infect Dis 2008 12:67-74.
16. Gastmeier P., Sohr D., Geffers C., Behnke M., Rüden H. Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28:466-72.
17. Козлов П.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные тенденции антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждет дальше? Интенсивная терапия 2007; 4:98-112.
18. Reina R., Estenssoro E., Saenz G., et al. Safety and efficacy of colistin in *Acinetobacter* and *Pseudomonas* infections: a prospective cohort study. Intensive Care Med 2005; 31:1058-65.
19. Mendes R.E., Farrell D.J., Sader H.S., Jones R.N. Comprehensive assessment of tigecycline activity tested against a worldwide collection of *Acinetobacter* spp. (2005-2009). Diagn Microbiol Infect Dis 2010; 68:307-11.
20. Goossens H. Susceptibility of multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group. Clin Microbiol Infect 2003; 9:980-3.
21. Surasarang K., Narksawat K., Danchaivijitr S., et al. Risk factors for multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infection. J Med Assoc Thai 2007; 90:1633-9.
22. Paul M., Yahav D., Fraser A., Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother 2006; 57:176-89.
23. Cheng C.Y., Sheng W.H., Wang J.T., Chen Y.C., Chang S.C. Safety and efficacy of intravenous colistin (colistin methanesulphonate) for severe multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Int J Antimicrob Agents 2010; 35:297-300.
24. Walkey A.J., O'Donnell M.R., Wiener R.S. Linezolid versus glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

- nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2010; 10:1556.
25. Kalil A.C., Murthy M.H., Hermsen E.D., et al. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1802-8.
26. Nguyen M.H., Leather H., Clancy C.J., et al. Galactomannan testing in bronchoalveolar lavage fluid facilitates the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 in Press.
27. Gambarino S., Mantovani S., Astegiano S., et al. Lower respiratory tract viral infections in hospitalized adult patients. *Minerva Med* 2009; 100:349-55.
28. Daubin C., Vincent S., Vabret A., et al. Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005; 31:1116-22.