

На правах рукописи

Жданюк Алексей Сергеевич

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ
СО СКЕЛЕТНОЙ И ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Смоленск – 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Кандидат медицинских наук

Стецюк Ольга Ульяновна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Доктор медицинских наук, профессор

Зырянов Сергей Кенсаринович

Доктор медицинских наук, профессор

Литвинов Александр Васильевич

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия

Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2010 г. в _____ 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 Смоленской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

А.А. Яйленко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Проблема травматизма остается одной из самых значимых медико-социальных проблем в Российской Федерации, обуславливающих высокую смертность и инвалидность трудоспособного населения. В структуре заболеваемости населения травмы находятся на втором месте после заболеваний органов дыхания, а в структуре смертности по частоте устойчиво занимают второе-третье ранговое место, уступая только болезням органов кровообращения и конкурируя с онкологическими заболеваниями. Основной проблемой является высокий уровень травматизма, смертности и инвалидности от травматизма среди трудоспособного населения, удельный вес которых среди травмированных составляет 60-65%. Кроме того, в структуре смертности лиц трудоспособного возраста травмы и отравления прочно удерживают первое место и составляют 40% [Гиршин С.Г., 2005; Федеральная служба государственной статистики, 2008].

Одним из наиболее серьезных осложнений у травматологических больных, значительно повышающих риск летального исхода, увеличивающих длительность и стоимость стационарного лечения, является нозокомиальная пневмония (НП) [Проценко Д.Н., 2003; Magnotti L.J., 2004]. НП – это заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких спустя 48 часов и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими ее инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или бронхиальная секреция, лейкоцитоз и пр.) при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар [Решедько Г.К. и соавт., 2008; Чучалин А.Г. и соавт., 2009].

НП занимает третье место (15-18%) в структуре всех нозокомиальных инфекций (НИ) в стационаре после инфекций мягких тканей и мочевых путей, однако показатели летальности при НП в 10 и более раз превосходят таковые при двух других указанных нозологиях. Так, у больных с НИ мягких тканей и мочевых путей летальность колеблется в пределах от 1 до 4%, то в случае НП она составляет 20-50% или даже более в зависимости от основного заболевания, воз-

будителя и адекватности лечебной тактики [Гельфанд Б.Р. и соавт., 2003; Козлов Р.С., 2000; Решедько Г.К. и соавт., 2008; Чучалин А.Г. и соавт., 2009]. При этом в 33-70% случаев летальные исходы непосредственно связаны с НП [Lode H. и соавт., 1997; Magnotti L.J., 2004; Решедько Г.К. и соавт., 2008]. Особенно остро проблема НП стоит в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где НП оставляет почти половину случаев всех НИ [Чучалин А.Г. и соавт., 2009; Vincent J.L. и соавт., 2005].

Проблема НП интенсивно разрабатывается как у нас в стране, так и за рубежом. Однако основная масса исследований посвящена профилактике, диагностике и тактике терапии НП у пациентов ОРИТ, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), – так называемой НПивл [Руднов В.А., 2001; Чучалин А.Г. и соавт., 2009], а также НП у хирургических больных [Гельфанд Б.Р. и соавт., 2003]. Экстраполяция данных, полученных у этих категорий пациентов, в отношении травматологических больных не всегда допустима. В то же время исследований по особенностям течения НП у пациентов с черепно-мозговой и скелетной травмами (в частности, у больных, не нуждающихся в ИВЛ и находящихся вне ОРИТ) проведено крайне мало, а результаты их нередко противоречат друг другу.

Цель исследования

Изучить распространённость, особенности этиологии и антибиотико-резистентности возбудителей, факторы риска неблагоприятного исхода и адекватность различных схем антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии у пациентов с черепно-мозговой и скелетной травмами, находившихся в профильных отделениях МЛПУ «Клиническая больница скорой медицинской помощи (КБСМП)» г. Смоленска, и разработать рекомендации по оптимизации диагностики и антибактериальной терапии данного состояния у травматологических больных.

Задачи исследования

1. Изучить распространённость НП среди умерших пациентов с черепно-мозговой и скелетной травмами по данным аутопсии.

2. Определить факторы риска неблагоприятного исхода у травматологических больных с НП.
3. Выявить особенности этиологической структуры возбудителей НП у пациентов с черепно-мозговой и скелетной травмами.
4. Оценить профиль антибиотикорезистентности основных возбудителей НП у травматологических больных.
5. Провести анализ проводимой антибактериальной терапии (АБТ) НП у пациентов с черепно-мозговой и скелетной травмой.
6. Разработать рекомендации по оптимизации АБТ НП у пациентов травматологических и нейрохирургического отделений КБСМП.

Научная новизна исследования

Впервые:

- изучены особенности этиологической структуры и антибиотикорезистентности возбудителей НП у пациентов с травмами, находившихся на лечении в ОРИТ и в профильных отделениях МЛПУ КБСМП г. Смоленска.
- выявлены факторы-детерминанты летального исхода НП у травматологических больных.
- проведена оценка адекватности практики применения антимикробных препаратов (АМП) у травматологических больных с НП.
- предложены наиболее оптимальные схемы АБТ для лечения данного состояния у пациентов в МЛПУ КБСМП.

Практическая значимость работы

1. Определены основные возбудители НП у травматологических больных в отдельном стационаре (МЛПУ КБСМП г. Смоленска) и изучен спектр их чувствительности к применяемым АМП, что позволяет предложить наиболее адекватные схемы эмпирической АБТ для лечения данного состояния.
2. Предложен перечень наиболее значимых факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов со скелетной и черепно-мозговой травмами, осложнившимися НП.

3. Подтверждена возможность использования объективной оценки состояния пациентов по клиническим шкалам CPIS, CURB-65 и PBS для прогнозирования исхода НП у травматологических больных.
4. Разработаны рекомендации по оптимизации антимикробной терапии НП у травматологических пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. НП у пациентов со скелетной и черепно-мозговой травмами является распространенным и серьезным осложнением, зачастую своевременно не диагностируемым и сопровождающимся высокой летальностью.
2. Для возбудителей НП у травматологических больных характерна полирезистентность к различным классам антимикробных препаратов.
3. В целях улучшения исходов лечения травматологических больных с НП необходимо изменение существующей практики ведения пациентов и проведение стартовой эмпирической терапии наиболее активными АМП (карбапенемы или цефоперазон/сульбактам в комбинации с линезолидом или ванкомицином) с последующей деэскалацией по результатам микробиологического исследования.

Внедрение результатов в практику

Основные результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы травматологических и нейрохирургического отделений и ОРИТ КБСМП. Общие положения также используются в работе отделения клинической фармакологии Смоленской областной клинической больницы.

Основные результаты диссертационной работы излагаются при проведении занятий с интернами, ординаторами и врачами на базе кафедры клинической фармакологии и НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО СГМА Росздрава.

Апробация работы

Результаты работы представлены на 33-й конференции молодых ученых ГОУ ВПО СГМА Росздрава (Смоленск, 2005 г.); VII Международной конференции МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии (Москва, 2005 г.); VIII Международном конгрессе МАКМАХ/ASM по антимикробной терапии (Москва,

2006 г.); XII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007 г.); XV Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным болезням (Копенгаген, 2005 г.); а также на совместном заседании сотрудников кафедр клинической фармакологии, микробиологии, госпитальной терапии и госпитальной хирургии, сотрудников НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО СГМА Росздрава и сотрудников МЛПУ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Смоленска (Смоленск, 2010 г.).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, из них в центральных научных изданиях – 6, в том числе 2 в журналах, входящих в перечень рекомендуемых ВАК, и 1 статья в зарубежных научных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 195 источников, в том числе 51 отечественных и 144 иностранных. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 22 рисунками, снабжена двумя приложениями.

Диссертация выполнялась по основному плану научно-исследовательских работ ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (номер государственной регистрации темы ВНИИЦ 01200506370).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведенная работа состояла из двух частей – ретроспективной («НОТА-1») и проспективной («НОТА-2»). В рамках ретроспективного исследования был проведен анализ протоколов вскрытия всех умерших больных с черепно-мозговой или скелетной травмами, находившихся на стационарном лечении в двух травматологических отделениях – ТО (120 коек) и в нейрохирургическом отделении – НХО (40 коек) МЛПУ КБСМП г. Смоленска за период с 01.01.2001 г. по 31.12.2003 г., а также анализ историй болезни умерших боль-

ных, у которых по данным патологоанатомического заключения причиной смерти или одной из основных причин смерти являлась НП. Проспективное наблюдательное клинико-микробиологическое исследование НП у травматологических больных «НОТА-2» проводилось на базе тех же отделений (ТО и НХО) и ОРИТ МЛПУ КБСМП г. Смоленска с сентября 2004 г. по декабрь 2007 г.

В рамках данного исследования проводилось изучение особенностей течения и факторов риска неблагоприятного исхода, этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей НП у травматологических больных; а также анализ проводимой АБТ у пациентов с черепно-мозговой и скелетной травмой, находившихся на стационарном лечении в МЛПУ КБСМП г. Смоленска.

Для объективизации оценки тяжести и исхода НП у пациентов с травмами в проспективной части работы применялись шкала оценки инфекции легких – CPIS [Pugin J., 2002], шкала предположительной оценки исхода пневмонии – CURB-65 [Lim W.S. и соавт., 2003] и шкала оценки бактериемии Pitt – PBS [Paterson D.L. и соавт., 2004].

Микробиологические данные в исследовании «НОТА-1» были получены по результатам исследований клинического материала в бактериологической лаборатории МЛПУ КБСМП г. Смоленска; в исследовании «НОТА-2» – в лаборатории Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии (НИИАХ) ГОУ ВПО СГМА Росздрава. Бактериологическое исследование (выделение и идентификация микроорганизмов) проводилось с использованием рутинных микробиологических методов. Определение чувствительности выделенных возбудителей НП к АМП в исследовании «НОТА-2» проводилось методом разведения в агаре в соответствии с МУК 4.2.1890-04 (2004 г.).

В проспективном исследовании также проводился экспертный анализ адекватности проводимой АБТ у пациентов с НП. Два независимых эксперта – клинических фармаколога на основании данных микробиологического исследования клинического материала, полученного от пациентов с НП, результатов определения чувствительности выделенного возбудителя к АМП и сведений о проводимой антибактериальной терапии давали заключение об адекватности стартовой АБТ, назначенной пациенту, своевременности назначения или смены

АМП (в течение 24 ч от момента установления диагноза НП или получения результатов микробиологического исследования клинического материала).

Статистический анализ проводился в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows 98).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты ретроспективного исследования распространённости НП у умерших больных с травмами («НОТА-1»)

За период с 01.01.2001 г. по 31.12.2003 г. в профильные отделения МЛПУ КБСМП г. Смоленска было госпитализировано 9772 пациента с травмами, из них умерло 458 больных (4,7%). Патологоанатомическое исследование было выполнено в 411 случаях (89,7%). При аутопсии признаки НП были обнаружены в 138 случаях (33,6%), соответственно был проведен анализ историй болезни 138 умерших пациентов, из которых 110 находились на лечении в НХО (группа I) и 28 – в ТО (группа II). НП при жизни не была диагностирована в 34,1% случаев.

Распределение больных по отделениям и возрастным группам представлено на Рис. 1.

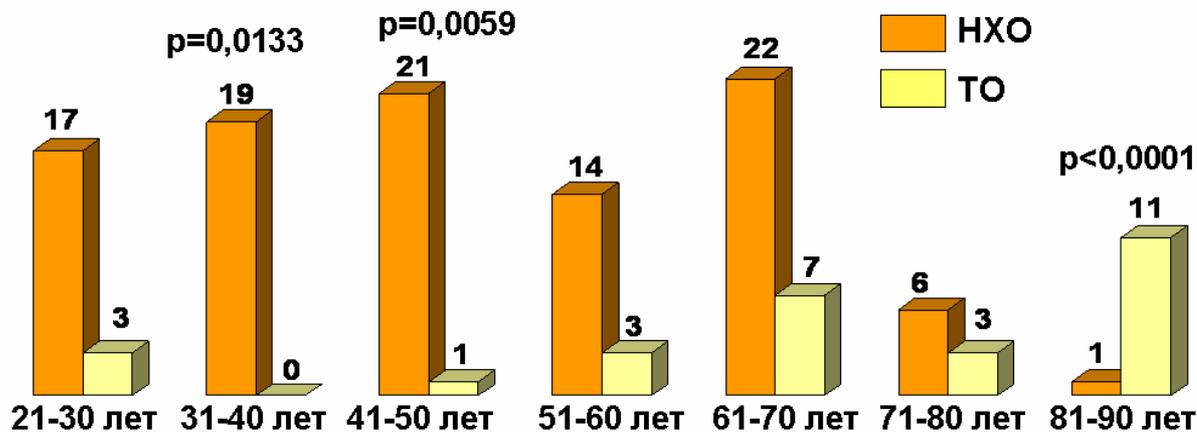


Рис. 1. Распределение умерших пациентов с НП по отделениям и возрастным группам

Согласно полученным данным НП с летальным исходом достоверно чаще встречалась у пациентов относительно молодого возраста с ЧМТ. Статистически значимые различия между группами пациентов ТО и НХО были получены в следующих возрастных группах: 31–40 лет ($p = 0,0133$), 41–50 лет ($p = 0,0059$). В то же время среди умерших пациентов с НП в возрастной группе старше 80 лет преобладали больные с изолированной скелетной травмой ($p < 0,0001$).

В результате изучения распространенности предрасполагающих факторов, способных по данным литературы повысить риск неблагоприятного исхода НП, было установлено, что у большинства погибших пациентов (134/138 – 97,1%) имелись нарушения сознания; 130 из 138 (94,2%) больных получали седативные препараты; у 90,6% (125/138) пациентов проводилась предшествующая АБТ; лечение в ОРИТ получали 113/138 (81,9%) больных, ИВЛ проводилась у 89/138 (64,5%) пациентов и более 80% пациентов перенесли операции и получали эндотрахеальный наркоз. В меньшей степени были представлены следующие потенциальные факторы риска летального исхода: сопутствующие заболевания; травмы грудной клетки; возраст старше 65 лет; применение глюкокортикоидов. Было отмечено, что у пациентов с ЧМТ и скелетной травмой распространенность потенциальных факторов риска летального исхода имела определенные различия (таблица 1). В группе больных с ЧМТ основная роль принадлежала нарушениям сознания, применению седативных препаратов, предшествующей АБТ, а также лечению в ОРИТ, проведению ИВЛ, перенесенным операциям и эндотрахеальному наркозу. В группе пациентов со скелетной травмой помимо первых трех указанных факторов, существенное значение имели также наличие сопутствующих заболеваний и возраст старше 65 лет (таблица 1).

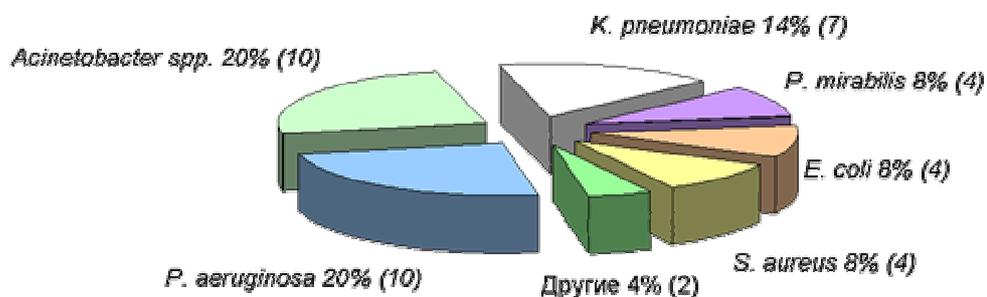
Таблица 1

Частота встречаемости потенциальных факторов риска летального исхода у пациентов НХО и ТО

Предрасполагающий фактор	Пациенты НХО % (n)	Пациенты ТО % (n)	p
Возраст старше 65 лет	14,5 (16)	64,3 (18)	0,0001
Нарушение сознания	100 (110)	88,9 (24)	0,0070
Сопутствующие заболевания	14 (15)	89,3 (25)	<0,0001
Травмы грудной клетки	27,3 (30)	25 (7)	0,8085
Перенесенные операции	71,8 (79)	39,3 (11)	0,0013
Эндотрахеальный наркоз	70,9 (78)	25,9 (7)	<0,0001
Лечение в ОРИТ	94,5 (104)	42,9 (12)	<0,0001
ИВЛ	91,8 (101)	25 (7)	<0,0001
Предшествующая АБ терапия	95,3 (105)	71 (20)	0,0007
Применение седативных препаратов	99,1 (109)	75 (21)	<0,0001
Применение глюкокортикоидов	0 (0)	17,9 (5)	0,3273

Микробиологическое исследование для изучения этиологии НП было выполнено только у 30 из 138 (27,1%) больных, причем прижизненно – у 18 пациентов, на секции – у 11, и у одного больного материал был взят при жизни и на аутопсии. У 21 пациента при микробиологическом исследовании был выделен один возбудитель, у 9 выявлена полимикробная этиология НП.

Среди возбудителей НП у умерших пациентов наиболее характерными были грамотрицательные микроорганизмы: *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa* (по 20%), *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и *E. coli* (Рис. 2). Грамположительные микроорганизмы встречались значительно реже: *S. aureus* был выделен в 8% случаев, *S. pneumoniae* – в 2%.



Другие - *Enterobacter aerogenes* 2% (1), *Streptococcus pneumoniae* 2% (1)

Рис. 2. Этиология НП у умерших пациентов

Анализ терапии, которая проводилась у погибших пациентов, показал, что антибиотики применялись у 90,6% (n = 125) больных до постановки диагноза НП и у 89,1% (n = 123) пациентов на момент смерти. Один АМП назначался у 36 (28,8%) пациентов, в остальных 89 случаях применялась комбинированная АБТ. По результатам анализа проводимой АБТ оказалось, что до установления диагноза НП наиболее часто применялись ампициллин – 39,9%, гентамицин – 31,9%, амикацин – 30,4%, цефотаксим или цефтриаксон – 18,1%, цефазолин – 17,4%.

На момент установления диагноза НП (или на момент смерти) у погибших пациентов наиболее часто использовались цефалоспорины III поколения (26,1%), цефазолин (18,1%) и амикацин (15,2%). Отмечено увеличение частоты применения АМП с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацина и цефтазидима), относительно реже в терапии использовались ампициллин, оксациллин и гентамицин (Рис. 3).

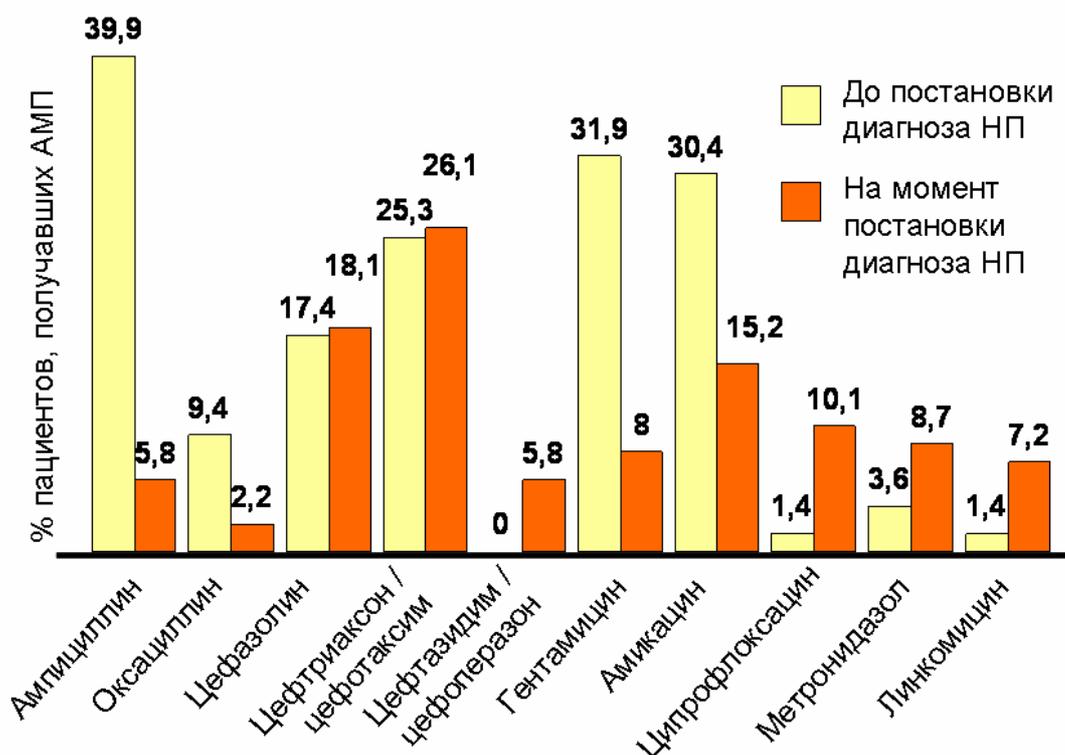


Рис. 3. АМП, применявшиеся у пациентов до и на момент установления диагноза НП, с частотой назначений более 5%

Более детальное изучение особенностей течения и факторов риска летального исхода, этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей НП у травматологических больных, а также анализ проводимой АБТ у пациентов с черепно-мозговой и скелетной травмой в МЛПУ КБСМП г. Смоленска были выполнены в проспективном наблюдательном клинико-микробиологическом исследовании «НОТА-2».

Результаты проспективного наблюдательного клинико-микробиологического исследования НП у больных с травмами («НОТА-2»)

За период с сентября 2004 г. по декабрь 2007 г. в исследование «НОТА-2» было включено 96 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ТО, НХО или ОРИТ более 48 часов, у которых была диагностирована НП. В ТО в исследование было включено 43 пациента, в НХО – 53 пациента.

Для выявления факторов риска летального исхода пациенты были разделены на две группы: I – пациенты с летальным исходом (n=41; 42,7%) и II – выжившие (n=55; 57,3%). Средний возраст пациентов составил $53,9 \pm 16,3$ (22–88) лет и был практически одинаковым в обеих группах: $53,6 \pm 17,6$ (22–88) в I груп-

пе и $54,0 \pm 15,5$ (25–81) во II группе ($p=0,91$). Среди пациентов с травмой и НП преобладали мужчины ($n=74$; 77,1%); женщин было 22 (22,9%). Частота летальных исходов у пациентов мужского пола составила 33/74 (44,6%), у женщин – 8/22 (36,4%), $p = 0,49$. При исследовании частоты смертности в различных отделениях было установлено, что смертность была достоверно выше у пациентов НХО (34 летальных исхода у 53 пациентов; 64%), чем у больных в ТО (7/43 – 16%), $p < 0,0001$.

Среди всех пациентов 58 (60,4%) получали лечение в условиях ОРИТ, при этом из них 52 (89,6%) находились на ИВЛ. Среднее время пребывания пациента в стационаре до установления диагноза НП составило $12 \pm 12,0$ (9–73) суток; а средняя длительность ИВЛ до выявления НП у пациентов, находившихся на ИВЛ, составила $7,6 \pm 4,3$ (1-26 сут.).

Было установлено, что в группе умерших пациентов тяжесть НП, оцененная по шкалам CPIS, CURB-65 и Pitt, была достоверно выше, чем в группе выживших больных (рис. 4). Из представленных результатов следует, что получение по указанным шкалам более высокого балла является прогностически неблагоприятным признаком у больных с травмами и НП.

Анализ факторов риска летального исхода у пациентов с НП показал, что ключевыми из них являются нарушение сознания, ЧМТ, лечение в ОРИТ, проведение ИВЛ, эндотрахеальный наркоз.

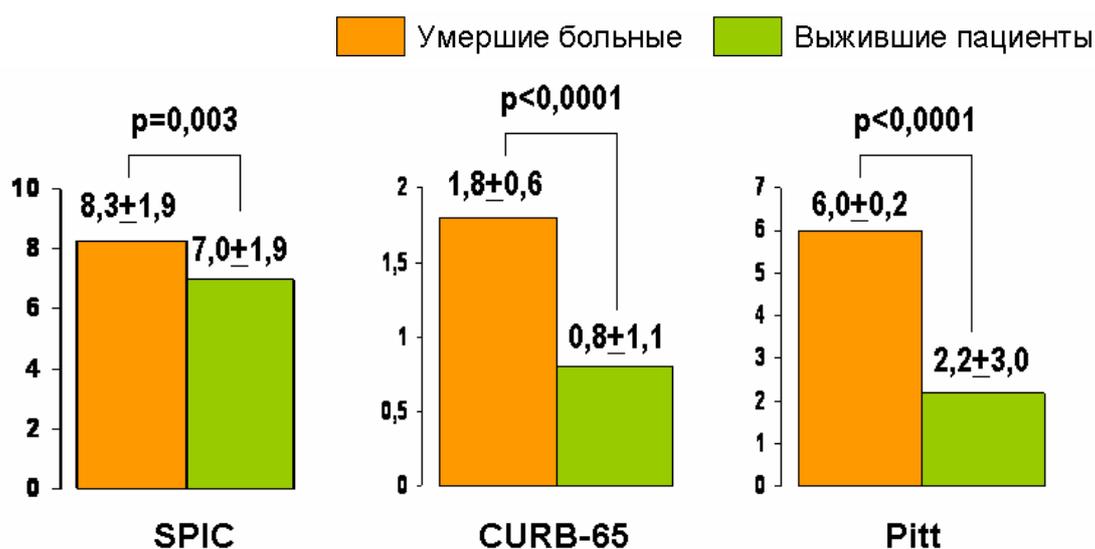


Рис. 4. Тяжесть НП, оцененная по шкалам CPIS, CURB-65 и Pitt, в группах выживших и умерших пациентов

Кроме того, риск неблагоприятного исхода НП был выше при наличии таких факторов как применение седативных, снотворных препаратов, предшествующая антибактериальная терапия, перенесенные операции во время данной госпитализации. Смертность у пациентов с перечисленными факторами риска была в 2-41 раз выше, чем при их отсутствии, различия были статистически достоверными ($p < 0,0001$) (таблица 2). Травма грудной клетки, возраст старше 65 лет, курение не влияли на смертность пациентов с НП в данном исследовании.

При изучении летальности пациентов с НП и различными основными диагнозами оказалось, что наиболее неблагоприятным является сочетание ушиба головного мозга, внутримозгового кровоизлияния и НП. Летальность в группе пациентов с наличием данных диагнозов составил 63,6%, в то время как в группе, где данный диагноз отсутствовал – 29,3%, указанные различия носили статистически значимый характер ($p < 0,0001$) (таблица 3). Показатели летальности пациентов с НП при наличии или отсутствии других травматологических диагнозов достоверно не отличались.

Таблица 2

Летальность пациентов с НП в исследовании «НОТА-2» при наличии факторов риска.

Факторы риска	Частота встречаемости фактора				p
	Наличие		Отсутствие		
	n	Смертность, % (n)	n	Смертность, % (n)	
Нарушение сознания, ЧМТ	71	57,7% (41)	25	0% (0)	<0,0001
Применение седативных, снотворных препаратов	64	54,7% (35)	32	18,8% (6)	0,0008
Предшествующая АБТ	71	50,7% (36)	25	20% (5)	0,007
Лечение в ОРИТ	58	56,9% (33)	38	21,6% (8)	<0,0001
ИВЛ	52	61,5% (32)	44	20,9% (9)	<0,0001
Перенесенные операции во время данной госпитализации	55	54,5% (30)	41	26,8% (11)	0,007
Эндотрахеальный наркоз	48	58,3% (28)	48	27,7% (13)	<0,0001
Травмы грудной клетки	16	12,5% (2)	80	48,8% (39)	0,007
Возраст старше 65 лет	25	40% (10)	71	43,7% (31)	0,75
Терапия глюкокортикоидами	4	100% (4)	92	40,2% (37)	0,03
Курение	37	27% (10)	23	25% (5)	0,65

Летальность пациентов с НП в исследовании «НОТА-2» в зависимости от основного диагноза

Основной диагноз	Частота встречаемости диагноза				p
	Наличие		Отсутствие		
	n	Смертность, % (n)	n	Смертность, % (n)	
Травма грудной клетки	9	22,2 % (2)	87	44,8% (39)	0,29
Ушиб головного мозга, внутривentricularное кровоизлияние	49	63,6% (31)	47	21,7% (10)	<0,0001
Перелом костей черепа	14	50% (7)	82	41,5% (34)	0,55
Перелом прокс. отдела бедра	17	29,4% (5)	79	45,6% (36)	0,22
Перелом длинных трубчатых костей, изолированная травма	17	11,8% (2)	79	49,4% (39)	0,04

В группе погибших пациентов с НП средний уровень лейкоцитов и нейтрофилов был выше ($13,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и 14,6%, соответственно), чем в группе выживших пациентов ($11,3 \cdot 10^9/\text{л}$ и 5,4%, соответственно). Статистически достоверные различия при сравнении двух групп были получены в отношении нейтрофилов ($p=0,0003$).

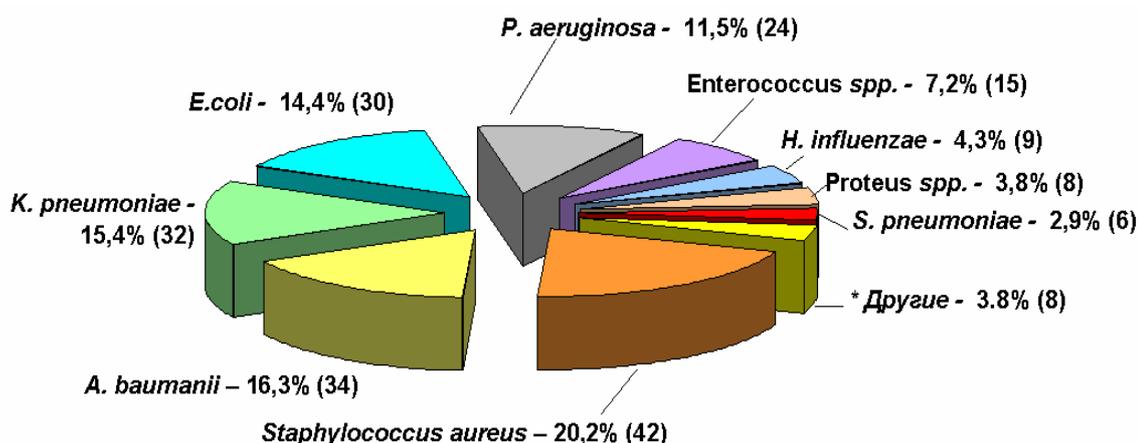
По данным биохимических показателей чаще погибали пациенты с более глубокими нарушениями со стороны печени и почек. Так, у погибших пациентов средний уровень АЛТ и АСТ составил 93,9 Ед/л и 137,2 Ед/л, в группе выживших – 53,4 Ед/л и 84,5 Ед/л, соответственно, при этом указанные изменения носили статистически достоверный характер ($p=0,03$ и $p=0,009$, соответственно). Средний уровень мочевины в группе погибших и выздоровевших пациентов выходил за пределы нормальных значений, однако в группе погибших он составил 12,9 ммоль/л, а в группе выживших – 9,1 ммоль/л ($p=0,0006$).

У всех включенных в исследование пациентов проводилось микробиологическое исследование. Посев крови был проведен у 66 из 96 (68,8%) пациентов. В результате бактериемия была выявлена у 9,1% ($n=6$) больных с НП. Летальность в группе пациентов без бактериемии составила 36,7% ($n=22$), что несколько ниже чем в группе больных с бактериемией (50%, $n=3$), однако указанные различия статистически не достоверны ($p = 0,42$).

Основными видами клинического материала из дыхательных путей, использованных для установления микробиологического диагноза НП были свободно отделяемая мокрота (43,9%) и эндотрахеальный аспират (44,7%). Проведение бронхоскопии с получением образцов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) для микробиологического исследования было отмечено в единичных случаях – всего у 2 из 96 пациентов. Исследование аутопсийного материала было проведено у 6 из 41 погибших больных, т.е. только в 14,6% случаев.

При микробиологическом исследовании клинического материала, взятого у пациентов с НП, было выделено 208 штаммов различных возбудителей, среди которых около 90% составляли грамотрицательные аэробные бактерии и *S. aureus* (Рис. 5).

Потенциальные возбудители НП были выделены у 70/96 (72,9%) больных. В группе пациентов с положительными результатами микробиологического исследования возбудитель в монокультуре был выделен в 10/70 (14,3%) случаев; у 60/70 (85,7%) пациентов выявлены ассоциации микроорганизмов (от 2 до 5, в среднем – 3,1 штаммов в ассоциации). В группе выживших больных частота отрицательных результатов микробиологического исследования была выше, чем у умерших ($p < 0,001$). Так, микроорганизмы были выделены у 38/41 (92,7%) умерших пациентов и у 32/55 (58,2%) выживших больных.



Примечание: * – другие: *Morganella morganii* – 1,4% (3), НФБ – 0,5% (1), *Enterobacter* spp. – 1,4% (3), *Serratia marcescens* – 0,5% (1)

Рис. 5. Структура микроорганизмов (N = 208), выделенных из клинического материала у пациентов в исследовании «НОТА-2», % (n)

Отмечены достоверные различия в спектре возбудителей НП у пациентов, находившихся в ОРИТ и вне ОРИТ. Так, *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *S. aureus* более часто выделялись у пациентов в ОРИТ ($p < 0,0001$; $p = 0,0002$; $p < 0,0001$; $p = 0,0001$ и $p = 0,009$, соответственно), в то время как *S. pneumoniae* с большей вероятностью вызывал НП вне ОРИТ ($p = 0,008$).

При изучении чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам оказалось, что большинство возбудителей НП у травматологических больных являются полирезистентными. Так, 71% (30/42) штаммов *S. aureus* были метициллинорезистентными (MRSA). Высокой активностью против выделенных MRSA обладали только линезолид, ванкомицин и ко-тримоксазол. В отношении штаммов *A. baumannii* ($n = 34$) активность сохраняли только цефоперазон/сульбактам и карбапенемы (имипенем и меропенем). Особую тревогу вызывают данные по антибиотикорезистентности штаммов *P. aeruginosa*. Нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa* в большинстве случаев были нечувствительными к антисинегнойным цефалоспорином (к цефепиму и цефоперазону – 96%, к цефтазидиму – 82%), фторхинолонам (>60%) и аминогликозидам (70-74%). Выделенные при НП штаммы синегнойной палочки были нечувствительными к имипенему и меропенему в 26% и 21% случаев, соответственно. Полимиксин В был активен в отношении 79% штаммов. Таким образом, около 20% выделенных штаммов *P. aeruginosa* являются панрезистентными.

Среди нозокомиальных штаммов энтеробактерий (*K. pneumoniae*, *E. coli*) отмечено значительное распространение изолятов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). В результате этого показатели резистентности *K. pneumoniae* и *E. coli* к цефалоспорином III поколения достигали 85% и 71%, соответственно. Около 50% штаммов *E. coli* были резистентными к аминогликозидам (гентамицину и амикацину), в то время как у *K. pneumoniae* активность гентамицина была выше, чем амикацина (30% и 68% устойчивых штаммов, соответственно), что, вероятно, обусловлено более частым применением амикацина в стационаре. С другой стороны фторхинолоны сохраняли активность против 75% штаммов *K. pneumoniae*, в то время как среди *E. coli* чувствительными к фторхинолонам были только около 30% изолятов. Наиболее активными в отношении выделенных при НП штаммов *Enterobacteriaceae* были

карбапенемы – имипенем, меропенем и эртапенем (100% чувствительных штаммов) и цефоперазон/сульбактам (>90% чувствительных изолятов).

Летальность была достоверно выше в группах больных, у которых при НП были выделены *S.aureus*, *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *E.coli* и *P.aeruginosa*, по сравнению с пациентами, у которых эти микроорганизмы отсутствовали и выделялись другие микроорганизмы, например, *H.influenzae*, пневмококк и др. Таким образом, наличие у травматологических пациентов НП, обусловленной *S.aureus*, *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *E.coli* и *P.aeruginosa*, является прогностически неблагоприятным для жизни пациента фактором.

При анализе проводившейся пациентам АБТ и оказалось, что большинство больных (71/96 – 74%) получали АМП до возникновения у них НП, что, несомненно, способствовало селекции антибиотикорезистентных возбудителей НП. Всего у 96 пациентов было выполнено 341 назначение различных АМП (т.е. в среднем по 3,6 АМП на 1 больного). Наиболее часто использовались амикацин (63/96 – 65,6%), цефазолин (55/96 – 57,3%), цефтриаксон (55/96 – 57,3%), ципрофлоксацин (36/96 – 37,5%), гентамицин, цефтазидим, цефотаксим и метронидазол. Наиболее часто использовавшейся комбинацией АМП была комбинация «цефазолин + амикацин», которую получали 28/96 (29,2%) пациентов, как до выявления НП, так и (в меньшей степени) для лечения НП. В целом, обращает на себя внимание неоправданно широкое применение аминогликозидов: препараты данной группы получали 87/96 (90,6%) больных, причем продолжительность курса лечения аминогликозидами составляла от 1 до 26 (!) суток (в среднем, 9,6+5,1 сут.).

Согласно экспертной оценке двумя независимыми экспертами показания для назначения АБТ до возникновения НП имелись не более чем у трети включенных в исследование травматологических больных, таким образом, более чем в 40% случаев АМП назначались не обоснованно и нерационально – длительными «профилактическими» курсами.

До возникновения НП с «профилактической целью» было выполнено 217 назначений различных АМП у 71 пациента. При этом чаще всего использовались аминогликозиды – гентамицин (16/71 – 22,5%) и амикацин – (62/71 – 87,3%), а также цефазолин (45/71 – 63,4%), цефтриаксон (36/71 – 50,7%) (Рис. 6).

После установления диагноза НП было выполнено 200 назначений различных АМП у 96 пациентов, при этом наиболее часто использовались ципрофлоксацин (36/96 – 37,5%), амикацин (36/96 – 37,5%), цефтриаксон (26/96 – 27,1%), гентамицин (18/96 – 18,8%), цефтазидим (16/96 – 16,7%) и цефазолин (15/96 – 15,6%) (Рис. 6). После постановки диагноза НП пациентам в отдельных случаях назначались карбапенемы – имипенем (10/96 – 10,4%) и препараты, активные в отношении MRSA, – ванкомицин, ко-тримоксазол и рифампицин.

Стартовая эмпирическая АБТ была оценена как адекватная только у 10,4% (n = 10) пациентов, у 64,8% (n = 62) пациентов первоначальный выбор АМП для лечения НП был неадекватным, у 24/96 (25%) больных адекватность терапии было невозможно оценить (возбудитель не выделен).

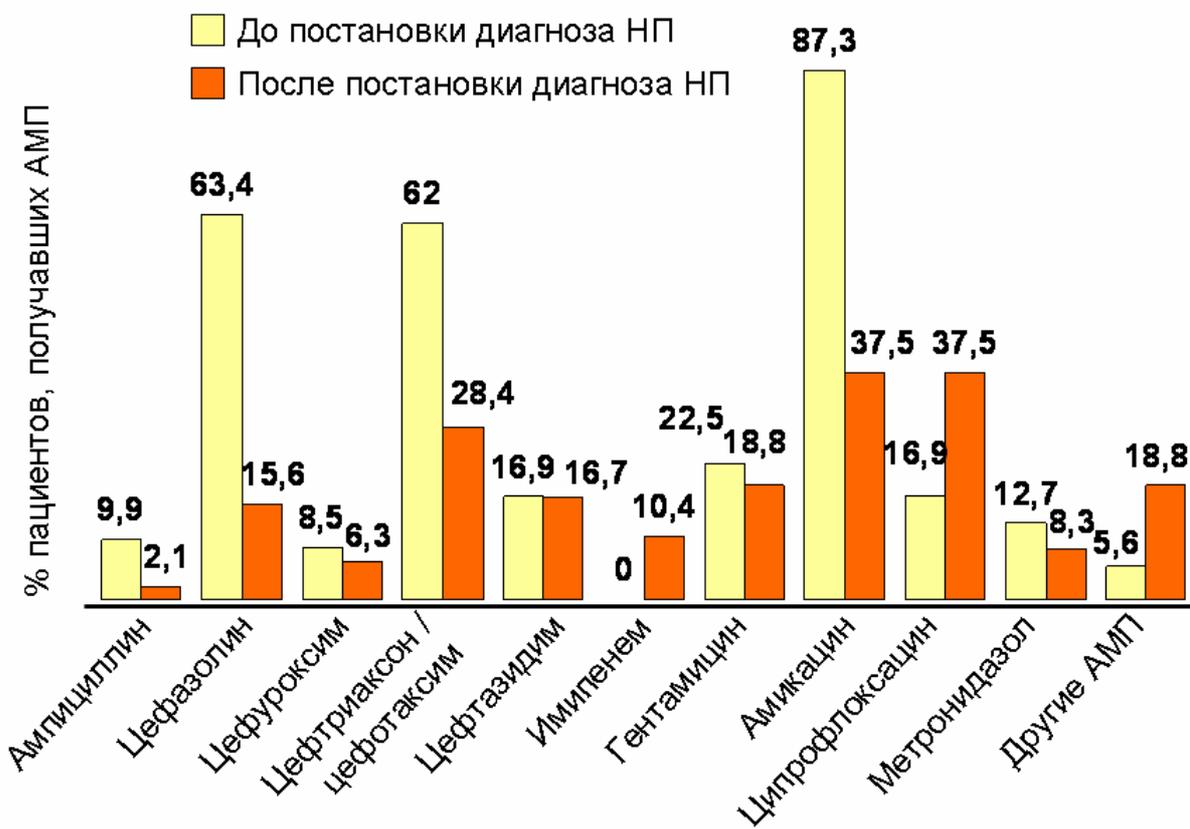


Рис. 6. Основные АМП, применявшиеся у пациентов до и после установления диагноза НП в исследовании «НОТА-2»

Серьезным дефектом ведения пациентов с НП являлась несвоевременная смена проводимой АБТ (или позднее назначение АМП) при выявлении НП (через ≥ 2 суток от даты диагноза НП). Этот факт был отмечен у 42 из 96 (43,8%)

пациентов. Более того, коррекция терапии НП при неэффективности первоначально назначенных АМП также в большинстве случаев была неадекватной. Коррекция АБТ с учетом данных микробиологического исследования была проведена только у 14,5% (9/62) пациентов, у 50% больных смена АМП не соответствовала результатам определения чувствительности выделенных возбудителей.

Показатели клинической и микробиологической эффективности лечения НП у больных с травмами в данном стационаре составили всего 29,2% и 34,7%, соответственно. Частота клинической и микробиологической эффективности терапии НП была достоверно выше в группе выживших пациентов, что позволяет рассматривать неэффективную терапию НП в качестве фактора риска неблагоприятного исхода у пациентов с травмами.

Таким образом, практику ведения пациентов с НП и черепно-мозговой и скелетной травмами в данном ЛПУ нельзя считать удовлетворительной. Полученные результаты диссертационного исследования позволяют предложить возможные пути повышения качества оказания медицинской помощи в МЛПУ КБСМП г. Смоленска с целью улучшения показателей выживаемости пациентов и сокращения общих затрат на лечение НП у больных с черепно-мозговой и скелетной травмой.

Выводы

1. НП у пациентов со скелетной и черепно-мозговой травмой является серьезным осложнением, сопровождающимся высокой летальностью: морфологические признаки НП при аутопсии выявляются у 33,6% погибших травматологических больных; летальность у пациентов со скелетной и черепно-мозговой травмами, осложненными НП, в нашем исследовании составила 42,7%.
2. Наиболее значимыми факторами риска летального исхода у травматологических больных являются: тяжелая ЧМТ; нарушение сознания; лечение в ОРИТ; применение ИВЛ и эндотрахеального наркоза; седативных и снотворных препаратов.

3. В этиологии НП у травматологических больных основную роль играют полирезистентные возбудители: *S.aureus* (20%), *A.baumannii* (16%), *K.pneumoniae* (15%), *E.coli* (14%) и *P.aeruginosa* (12%).
4. Среди возбудителей НП у травматологических больных наиболее значимыми проблемами резистентности является метициллинорезистентность у штаммов *S.aureus* (71%), устойчивость к цефалоспорином, аминогликозидам и фторхинолонам у штаммов *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *E.coli* и *P.aeruginosa*, а также появление и распространение резистентности к карбапенемам у изолятов *P.aeruginosa*.
5. Наибольшую активность против *A.baumannii*, *K.pneumoniae* и *E.coli* сохраняют карбапенемы и цефоперазон/сульбактам, против *P.aeruginosa* – имипенем, меропенем и полимиксин В; в отношении *S.aureus* – ванкомицин, линезолид и ко-тримоксазол.
6. Анализ назначений АМП выявил следующие основные дефекты АБТ у данной категории больных: 1) избыточное «профилактическое» применение системных АМП у пациентов без признаков инфекции (более чем у 40% пациентов); 2) задержку с назначением (или сменой) АМП после выявления НП; 3) назначение неадекватной стартовой эмпирической терапии НП; 4) отсутствие адекватной коррекции АБТ на основании результатов микробиологического исследования.

Практические рекомендации

1. У пациентов со скелетной и черепно-мозговой травмой с НП рекомендуется проводить объективную оценку тяжести состояния по шкалам (например, CPIS, CURB-65 и PBS), что позволяет своевременно выявлять группу риска неблагоприятного исхода среди травматологических больных с НП.
2. Следует прекратить практику необоснованного «профилактического» назначения АМП при отсутствии признаков инфекционного процесса у пациентов со скелетной и черепно-мозговой травмой, госпитализированных в ТО, НХО и ОРИТ КБСМП.
3. На основании данных об этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей НП у пациентов со скелетной и черепно-мозговой травмой в стационаре в качестве наиболее оптимальных схем стартовой эмпирической

АБТ НП можно предложить комбинацию «карбапенем (имипенем, меропенем или дорипенем) + линезолид или ванкомицин» или «цефоперазон/сульбактам + линезолид или ванкомицин». Эти комбинации должны назначаться больным незамедлительно при выявлении НП или при возникновении обоснованных подозрений на наличие НП.

4. В стационаре следует внедрить стандартизированный клинический протокол ведения пациентов со скелетной и черепно-мозговой травмой и НП, предусматривающий стартовую эмпирическую АБТ наиболее активными препаратами с последующей деэскалацией по результатам микробиологического исследования для улучшения клинических и экономических результатов лечения травматологических больных.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Жданюк А.С. Анализ антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии у пациентов со скелетной и черепно-мозговой травмой (по результатам проспективного наблюдательного исследования «НОТА-2»). / Жданюк А.С., Стецюк О.У., Сивая О.В., Гудков И.В. // Клин. фармакол. тер. - 2010. - Т. 19. - № 2. - С. 29-33.**
2. **Жданюк А.С. Нозокомиальная пневмония у травматологических больных: результаты проспективного наблюдательного исследования «НОТА-2». / Жданюк А.С., Стецюк О.У., Сивая О.В., Гудков И. В., Кречикова О. И. // Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. - 2010. - Т. 12. - № 2. - С. 106-116.**
3. **Жданюк А.С. Ретроспективное исследование распространенности нозокомиальной пневмонии у пациентов с травмами. // Вестник Смоленской медицинской академии. Смоленск, 2005 г. - С. 73-76.**
4. **Жданюк А.С. Этиология нозокомиальной пневмонии (НП) у пациентов с травмами. / Жданюк А.С., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В. // Тезисы VII Международной конференции МАКМАХ/ESCMID, 24-26 мая 2005 г., Москва, с. 25.**
5. **Жданюк А.С. Антибактериальная терапия нозокомиальных пневмоний, завершившихся летальным исходом, у больных с травмами. / Жданюк**

- А.С., Рябкова Е.Л., Страчунский Л.С. // Тезисы XII Российского национального конгресса "Человек и лекарство", 18-22 апреля 2005 г., - С. 383.
6. **Жданюк А.С.** Факторы риска летального исхода у травматологических больных с нозокомиальной пневмонией. / **Жданюк А.С.**, Гудков И.В. // Тезисы VIII Международного конгресса МАКМАХ/ASM по антимикробной терапии, 30 мая – 1 июня 2006, Москва. - С. 18.
 7. **Жданюк А.С.** Структура и антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальной пневмонии у пациентов с травмами. / **Жданюк А.С.**, Кречикова О.И., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Павлюков Р.В. // Тезисы VIII Международного конгресса МАКМАХ/ASM по антимикробной терапии, 30 мая – 1 июня 2006, Москва. - С. 19.
 8. Stratchounski L. Prevalence of nosocomial pneumonia in severe trauma patients (according to autopsy data). / Stratchounski L., **Jdanuk A.**, Gudkov I., Ryabkova E. // Proceeding of the 15-th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2005 April 2-5; Copenhagen, Denmark, p. 426, abst. R1330.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	Антибактериальная терапия
АМП	Антимикробный препарат
БЛРС	Бета-лактамазы расширенного спектра действия
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
МПК	Минимальная подавляющая концентрация
НИ	Нозокомиальная инфекция
НП	Нозокомиальная пневмония
НП _{ИВЛ}	Нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ
НХО	Нейрохирургическое отделение
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ТО	Травматологическое отделение
ЦНС	Центральная нервная система
ЧМТ	Черепно-мозговая травма
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score (Клиническая шкала оценки инфекции легких)
CURB-65	Шкала оценки исхода пневмонии
PBS	Pitt Bacteremia Score (Шкала оценки бактериемии Pitt)

Формат 60x84/16, Тираж 100. Печ. листов 1. Заказ № /2.
Дата сдачи в печать 2010 г.

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