

ЭТИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМОЙ

Т. А. Васина, Л. М. Свирская, А. А. Белополюский,
Н. Б. Розанова, Н. В. Евдокимова

НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва

Etiology of Infectious Complications and Antibiotic-Resistance of Major Causative Agents in Victims with Severe Injury

T. A. Vasina, L. M. Svirskaya, A. A. Belopolsky,
N. B. Rozanova, N. V. Yevdokimova

N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow

Целью исследования — анализ спектра основных возбудителей инфекционных осложнений у больных с сочетанной травмой. **Материалы и методы.** Приводятся результаты бактериологических исследований биоматериалов — 560 проб, полученных от 331 больного. Установлено, что у пострадавших с тяжелой травмой и сопутствующими инфекционными осложнениями за длительный период наблюдений 1982—1984 гг. и 2002—2004 гг. отмечено достоверное уменьшение количества частоты выделения синегнойной палочки и увеличение этиологической роли золотистого стафилококка. **Результаты.** Значимыми возбудителями инфекционных осложнений при сочетанных травмах являются золотистый стафилококк, клебсиеллы и кишечная палочка. Показано, что наиболее эффективными препаратами для ранней антибиотикотерапии являлись ванкомицин, имипенем/циластатин и амикацин. Таким образом, полученные результаты отражают изменения структуры ведущих возбудителей инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой травмой. Если в 90-е годы основным возбудителем являлась синегнойная палочка, то в настоящее время превалирует золотистый стафилококк и представители кишечной группы. Это подтверждает и диктует необходимость постоянного микробиологического мониторинга возбудителей гнойно-воспалительных осложнений в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в которых концентрируются, в том числе, больные со сниженной иммунологической реактивностью. Мониторинг возбудителей позволяет применять обоснованный и рациональный комплекс профилактических и лечебных мероприятий, а также проводить раннюю целенаправленную антибиотикотерапию. **Ключевые слова:** сочетанная травма, инфекционные осложнения, ведущие возбудители, антибиотикотерапия.

Objective: to analyze the spectrum of major pathogens of infectious complications in patients with concomitant injury. **Materials and methods.** 560 biological samples taken from 331 patients were bacteriologically studied. A significant reduction in the isolation frequency of *Pseudomonas aeruginosa* and an increase in etiological role of *Staphylococcus aureus* were ascertained in victims with severe injury and concomitant infectious complications during long-term 1982—1984 and 2002—2004 follow-ups. **Results.** The significant pathogens of infectious complications in concomitant injuries are *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* and *Escherichia coli*. Vancomycin, imipenem/cilastatin, and amikacin are shown to be the most effective drugs for early antibiotic therapy. Thus, the findings reflect structural changes in the leading causative agents of infectious complications in victims with severe injury. If their principal pathogen was *Pseudomonas aeruginosa* in the 1990s, *Staphylococcus aureus* and representatives in the colibacillus group prevail today. This supports and generates a need for continuous microbiological monitoring of the causative agents of pyoinflammatory complications in intensive care units wherein patients with immunosuppression are also present. Pathogen monitoring makes it possible to apply of a well-grounded and rational package of preventive and therapeutic measures and to perform early target antibiotic therapy. **Key words:** concomitant injury, infectious complications, leading pathogens, antibiotic therapy.

Одной из основных причин летальности у пострадавших с тяжелой травмой, перенесших шок и кровопотерю являются инфекционные осложнения.

Имеющиеся в настоящее время в литературе данные об этиологической роли тех или иных микроорганизмов у пострадавших с травмой разноречивы, однако их анализ в целом свидетельствует о том, что инфекционные осложнения могут быть вызваны как грамполо-

жительной, так и грамотрицательной микрофлорой [1—3]. Установлено, что спектр ведущих микроорганизмов специфичен для каждого региона, стационара и его подразделений. Наблюдения ряда исследований дают основание считать, что в реанимационных отделениях из грамотрицательных микроорганизмов ведущее место в этиологии инфекций занимают бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрица-

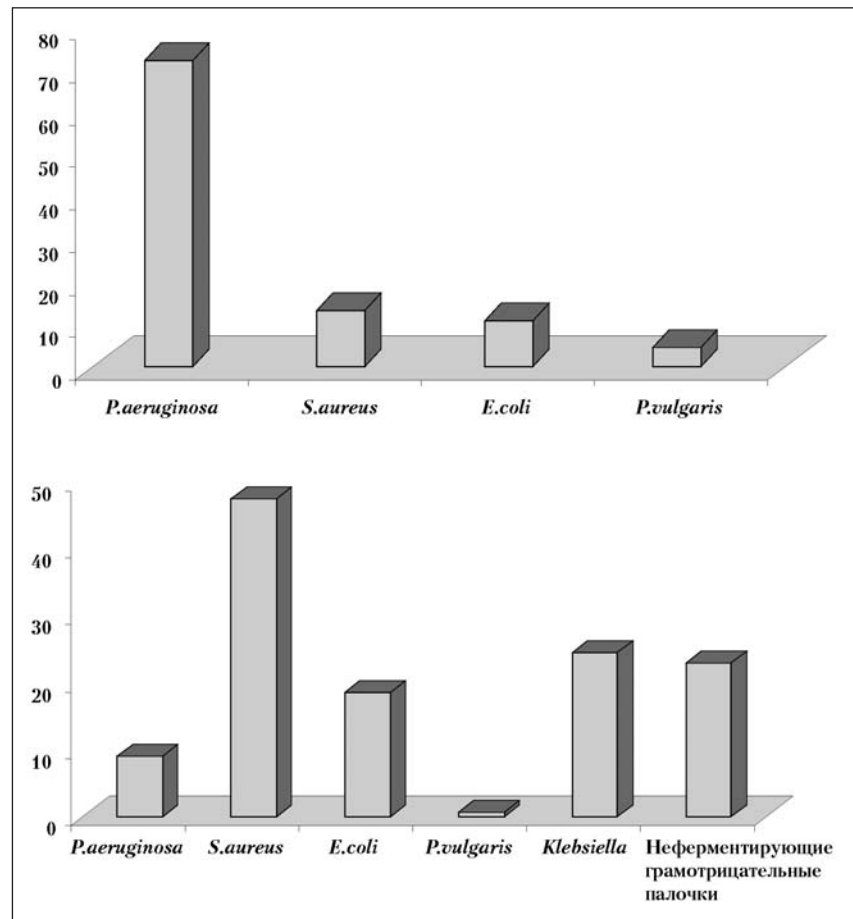
тельные микроорганизмы. Среди последних высока встречаемость *Pseudomonas aeruginosa*, которая составляет 14,6–56% [2, 4–6]. В связи с распространением устойчивых ко многим антибактериальным препаратам стафилококков, играющих большую роль во внутрибольничной инфекции, осложнения, вызванные этими микроорганизмами, особенно в ассоциации с грамотрицательными бактериями, становятся все более опасными и трудно поддающимися лечению [1, 7]. Остается недостаточно изученной проблема изменения в последние десятилетия микробной этиологии инфекционных осложнений у пострадавших с травмой.

Цель работы — сравнительный анализ спектра ведущих возбудителей инфекционных осложнений у пострадавших с сочетанной травмой, находившихся на лечении в отделении общей реанимации НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского в периоды 1982–1984 гг. и в 2002–2004 гг., и определение антибиотикочувствительности основных возбудителей.

Материалы и методы

Для выявления ведущих возбудителей инфекционных осложнений в 1982–1984 гг. (первый период наблюдения) у 201 пострадавшего с сочетанной травмой, находившихся на лечении в отделении реанимации и у 130 больных в 2002–2004 гг. (второй период наблюдения), исследовали аспираты, бронхосмывы, раневое отделяемое, кровь и мочу. К инфекционным осложнениям относили те, которые протекали с клиническими признаками гнойно-воспалительного процесса. В указанные периоды наблюдения изучены 320 и 240 проб биоматериалов, соответственно. Бактериологические исследования и их интерпретацию проводили согласно действующим нормативным документам и рекомендациям. Для оценки этиологической значимости микроорганизмов рассчитывали показатель постоянства, то есть количество (в %) проб биоматериала, содержащих те или иные микроорганизмы. Так как инфекции часто были смешанными, суммарное значение показателей постоянства для отдельных возбудителей превышало 100%. Антибиотикочувствительность определяли диско-диффузионным методом.

В первый период наблюдения в комплексе мероприятий по профилактике и лечению инфекционных осложнений больным преимущественно назначали полусинтетические пенициллины (оксациллин, ампициллин и карбенициллин), цефалоспорины I–II поколений или их комбинации с аминогликозидами (гентамицин), а во второй — использовали имипенем/циластатин, цефалоспорины II–IV поколений, защищенные пенициллины и их комбинации с аминогликозидами (амикацин).



Значение показателей постоянства (в %) ведущих возбудителей инфекционных осложнений у пострадавших с травмой по всем видам исследованного материала за периоды 1982–1984 и 2002–2004 гг.

При оценке достоверности различий анализируемых показателей применяли общепринятые методы и критерий *t*-Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Общее количество инфекционных осложнений у пострадавших с сочетанной травмой, находившихся на лечении в отделении общей реанимации в период 1982–1984 гг. и 2002–2004 гг. составило 22,3 и 9,8%, соответственно. При ретроспективном анализе было установлено, что самыми частыми гнойно-воспалительными процессами у пострадавших с сочетанными повреждениями черепа, груди, живота и опорно-двигательного аппарата были легочные, которые протекали, в виде гнойных трахеобронхитов и пневмоний. В первом периоде наблюдения пневмония была выявлена у 12,3% больных с травмой, поступивших в отделение общей реанимации и составила 55,2% от всех инфекционных осложнений. Во втором периоде наблюдения пневмония отмечена у 8,9% пострадавших с травмой и составила 57% от общего числа инфекционных осложнений.

Второй по частоте развития формой осложнений были нагноения в области травмы и операционных ран, развившиеся после массивных повреждений тканей в первом и втором периоде наблюдений в 11 и 3,2%

Характеристика спектра чувствительности (в %) к антибиотикам клинических штаммов микроорганизмов, выделенных от больных с тяжелой травмой и инфекционными осложнениями

Антибиотики	Микроорганизмы			
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Тикарциллин	—	3	0	6
Тикарциллин — клавулат	—	36	49	39
Хлорамфеникол	31	21	49	17
Фузидин	91	—	—	—
Гентамицин	13	22	30	0
Рифампицин	58	38	13	21
Цефтазидим	38	4	18	67
Цефепим	58	8	59	60
Имипенем/циластатин	74	100	84	60
Ципрофлоксацин	33	10	29	30
Амикацин	68	100	82	18
Ванкомицин	100	—	—	—

случаев, соответственно. В эту же группу вошли пострадавшие с нагноениями в области пункций и катетеризаций вен.

Далее следовали вторичные менингоэнцефалиты и уроинфекции, которые в первом периоде наблюдений встречались в 1,4 и 3,6% случаев, соответственно, а во втором — были отмечены в 1,5% и 0,5% наблюдений. Перитонит во втором периоде наблюдения выявлен в 0,4% случаев. У некоторых пострадавших отмечено наличие сочетания различных форм инфекционных осложнений, главным образом, с пневмонией или уроинфекцией. У 1,5% пострадавших в первом периоде и у 1,1% пострадавших — во втором, при наличии сочетания различных форм инфекционных осложнений наблюдалась генерализация инфекции — сепсис.

Таким образом, самым частым инфекционным осложнением в оба периода наблюдения была пневмония.

Наибольшая этиологическая роль в период 1982—1984 гг. (см. рисунок) принадлежала синегнойной палочке, которая обнаружена в 71,9% исследованных проб, главным образом, в монокультуре. Во втором периоде наблюдения преобладали неферментирующие бактерии, относящиеся к другим родам и видам (23%), а *P.aeruginosa* обнаружена только в 9% проб. Прочие грамотрицательные микроорганизмы в первый период наблюдения были представлены протейями (4,4%) и кишечной палочкой (10,6%). Обращает на себя внимание, что во втором периоде наблюдения *E.coli* выявлена чаще (18,5% проб, $p<0,05$). *Klebsiella pneumoniae* также обнаружена только во втором периоде наблюдения, причем в значительном числе проб (24,5%).

Staphylococcus aureus в первом периоде наблюдения выявлен только в 13,1% исследуемых образцов патологического материала, в смешанных популяциях с псевдомонадами и представителями семейства кишечных бактерий. У пострадавших с сочетанной травмой и инфекционными осложнениями во втором периоде исследований наиболее часто (в 47,5% проб) присутствовал *S.aureus*, из них в 85% проб он выявлен в ассоциациях с представителями семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* в 24,5% проб и *E.coli* в 18,1% проб).

Таким образом, выявлено существенное увеличение этиологической роли золотистого стафилококка, клебсиелл и кишечной палочки. Значительно сократилось количество проб биоматериала, содержащих синегнойную палочку ($p<0,05$).

Данные, полученные при исследовании чувствительности основных возбудителей инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, находившихся на лечении в отделении общей реанимации за два года представлены в таблице.

Как следует из данных таблицы, выявлена высокая чувствительность штаммов *Staphylococcus aureus* к ванкомицину (100%). К фузидину чувствительными оказались 91% штаммов этого микроорганизма.

К имипенему-циластатину чувствительными были 74% штаммов *S.aureus*, а к амикацину — 68% штаммов. В отношении цефалоспоринов III и IV поколений чувствительность штаммов стафилококков в настоящее время определяется 50% уровнем. К цефепиму оказались чувствительными 57% штаммов, а к цефтазидиму — 38% штаммов вышеуказанных микроорганизмов.

Чувствительность штаммов золотистого стафилококка к фторхинолонам (ципрофлоксацин) была весьма низкая и не превышала 33%.

Что касается грамотрицательной микрофлоры, то чувствительность к антибактериальным препаратам основных возбудителей инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой травмой распределилась следующим образом: *Klebsiella* spp. чувствительны к имипенему-циластатину и амикацину в 100% случаев, к остальным препаратам, наиболее часто употребляемым в клинике, чувствительность практически отсутствует, так например к цефепиму (цефалоспорин IV поколения) оказались чувствительны только 8% штаммов данного микроорганизма. Треть штаммов клебсиеллы чувствительны к тикарциллин-клавулату и рифампицину (в 36 и 38% случаев, соответственно).

В отношении штаммов *Escherichia coli* наибольшая чувствительность выделенных микроорганизмов отмечена к имипенему — циластатину (84% случаев), и так-

же к амикацину в 82% случаев. 50% штаммов вышеуказанного микроорганизма оказались чувствительны к тикарциллин-клавулату и хлорамфениколу.

Наибольшая эффективность в отношении неферментирующих бактерий обнаружена у цефепима и имипенема (70 и 61% чувствительных штаммов, соответственно). Штаммы *P.aeruginosa* показали достаточно высокую чувствительность как к имипенему (60%) так и к цефалоспорином III и IV поколений. Более 50% штаммов данного микроорганизма чувствительны к цефтазидиму и к цефепиму.

Следовательно, изучение антибиотикочувствительности возбудителей инфекционных осложнений в последние годы показало, что наибольшей эффективностью в отношении штаммов *S.aureus* обладают ванкомицин (100% чувствительных штаммов), фузидин (91%) и амикацин (68%). Наибольшей антимикробной активностью в отношении энтеробактерий обладают имипенем (84–100% чувствительных штаммов) и амикацин (82–100%). Наибольшая эффективность в отношении неферментирующих бактерий обнаружена у цефепима и имипенема (70 и 61% чувствительных штаммов, соответственно).

Также отмечены изменения в распространенности устойчивых к антибиотикам штаммов ведущих возбудителей инфекционных осложнений. Так, например, метициллинрезистентные золотистые стафилококки (MRSA) в 1982–1984 годах составили 21–25%, а в 2002–2004 гг. — 63–71%. Среди *P.aeruginosa* устойчивыми к карбенициллину в первый период наблюдения были 44% штаммов, во втором — 94%. Количество продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) представителей кишечной группы бактерий, детекция которых в первый период наблюдения не проводилась, в 2002–2004 годах составило от трети до двух третей изолятов (33–64%).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ведущими возбудителями инфекционных осложнений у пострадавших с травмой в период реанимации в последние годы являются золотистый стафилококк, неферментирующие бактерии, клебсиеллы и кишечные палочки. Высокая биологическая пластичность стафилококка и грамотрицательных микроорганизмов обусловлена плазмидами (внехромосомными цитоплазматическими включениями), которые относительно легко передаются от штамма к штамму, даже среди представителей микроорганизмов разных родов.

Увеличение числа инфекционных осложнений стафилококковой этиологии у больных в стационарах отмечено еще с конца пятидесятых годов, и этот патоген не утрачивает своего значения и сегодня, что объясняется его высокими адаптационными способностями. Это подтверждают и наши исследования. Что касается грамотрицательных микроорганизмов, то уже в восьмидесятые годы лидирующее место в спектре возбудителей инфекционных осложнений в отделениях реанимации заняла синегнойная палочка, которая до настоящего времени остается ведущим патогеном во

многих реанимационных отделениях [2, 4, 5, 7]. Это может быть связано с увеличением в отделениях реанимации числа больных старше 60 лет, лиц с тяжелыми сочетанными повреждениями, а также под влиянием селективного воздействия антибиотиков. Широкое использование антибиотиков привело к распространению в клиниках микроорганизмов, которые в силу своих генетических особенностей — либо обладали видовой устойчивостью к ним, либо проявляли способность ее формировать. Плазмиды, детерминирующие лекарственную устойчивость, в условиях применения антибиотиков быстро распространяются в бактериальных популяциях и способствуют выживанию несущих их штаммов. Кроме того, они часто обнаруживаются в ассоциациях с плазмидами, детерминирующими синтез гемолизина, повышающими инвазивные свойства бактерий к бактерицидному действию сывороток. В связи с этим полирезистентные бактерии обычно более вирулентны и обладают большей способностью к распространению. В процессе использования антибиотиков постепенно элиминировались антагонисты этих условно-патогенных микроорганизмов, что ставит устойчивые виды в еще более выгодные условия и приводит к увеличению их роли в патологии.

Представленные в нашей работе данные свидетельствуют о том, что, помимо увеличения роли грамотрицательных микроорганизмов (энтеробактерий), как возбудителей инфекционной патологии у реанимационных больных, отмечается значительное уменьшение частоты выделения из биоматериалов пострадавших с тяжелой травмой и инфекционными осложнениями, синегнойной палочки с 71,9% в 1982–1984 гг. до 9% в 2002–2004 гг. Несмотря на сложившуюся в последние годы точку зрения о преобладании эндогенного инфицирования синегнойной палочкой больных в стационарах [8–11], ряд исследователей на основании данных по генотипированию штаммов *P.aeruginosa* пришли к заключению, что по мере нахождения пациентов в отделениях интенсивной терапии важную роль приобретают экзогенная колонизация и инфицирование больных [2, 6]. Поэтому мы полагаем, что обнаруженное нами уменьшение частоты выделения синегнойной палочки может быть обусловлено длительным применением обоснованного комплекса профилактических мероприятий, включающих, в том числе, и санитарно-гигиенические, постоянно совершенствующиеся по мере поступления новых данных микробиологического мониторинга возбудителей инфекционных осложнений. Это позволило значительно снизить риск госпитального инфицирования *P.aeruginosa*.

Успех лечения инфекционных осложнений зависит от целого ряда факторов, и, в первую очередь, от своевременности и правильности назначения антибактериальной терапии. Антибактериальную терапию у пострадавших с травмой в значительном числе случаев необходимо начинать немедленно после определения тяжести повреждений и по мере нормализации кровообращения и диуреза, но желательно не позднее 4–6 ча-

сов от момента поступления, так как начатая в эти сроки антибактериальная терапия более эффективна.

Выбор антибиотиков в данной ситуации диктуется необходимостью перекрыть весь спектр наиболее вероятных возбудителей. Поэтому особенно важным является определение чувствительности к антибиотикам ведущих возбудителей инфекционных осложнений, выделенных от больных в отделениях реанимации за определенный период времени (т. е. полученных в результате проведения мониторинга).

При сопоставлении данных о лекарственной чувствительности основных возбудителей инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, выявлено, что в последние годы наиболее эффективными препаратами для ранней антибиотикотерапии являются ванкомицин, карбапенемы (имипенем/циластатин) и аминогликозиды (амикацин). При переходе во время лечения на другой антибиотик, сле-

дует ориентироваться на результаты микробиологического обследования больного и клинические показания.

Выводы

1. У пострадавших с тяжелой травмой и инфекционными осложнениями за двадцатилетний период наблюдения выявлено достоверное уменьшение количества проб биоматериала, содержащих синегнойную палочку и увеличение этиологической роли *S.aureus*.

2. Ведущими возбудителями инфекционных осложнений у пострадавших с сочетанной травмой в настоящее время является: золотистый стафилококк, клебсиеллы и кишечная палочка.

3. Установлено, что в последние годы наиболее эффективными препаратами для ранней антибиотикотерапии у больных с тяжелой сочетанной травмой являются ванкомицин, имипенем/циластатин и амикацин.

Литература

1. Boudarka M. A., Bouaggad A., Sahib A. et al. Epidemiologic and prognostic aspects of nosocomial bacteremia in the intensive care unit. Tunis Med. 2002; 80 (4): 188–192.
2. Bertrand X., Thouverez M., Talon D. et al. Endemicity molecular diversity and colonization routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit J. Intens. Care Med. 2001; 27: 1263–1268.
3. Erbay H., Valcin A. N., Serin S. et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish University hospital: a 2 year survey. Intens. Care Med. 2003; 29: 1482–1488.
4. Oncul O., Keskin O., Accar H. V. et al. Hospital acquired infections following the 1999 Marmara Earthquake. J. Hosp. Infections 2002; 51 (1): 47–51.
5. Raymond D. P., Pelletier S. J., Grabtree T. D. et al. Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospital patients. Crit. Care Med. 2003; 31 (4): 1035–1041.
6. Thuong M., Arvaniti K., Ruimy R. et al. 2003 Epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and risk factors for carriage acquisition in an intensive care unit. J. Hosp. Infect. 2003; 53 (4): 274–282.
7. Diouf E., Diop A. K., Beye M. D. et al. Acquired bacteraemias at the intensive care unit. Dakar Med. 2003; 48 (1): 34–40.
8. Bonten M. J., Bergmans D. C., Speijer H. et al. Characteristics of polyclonal endemicity of colonization in intensive care units. Implications for infections control. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 1212–1219.
9. Engelhart D., Fuhr H. -G., Mller E. et al. Nosocomial Pneumonie. Stuttgart – N.-Y.; 1994.
10. Gruner E., Kropec A., Yuebner J. et al. Ribotyping of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from surgical intensive care patients. J. Infect. Dis; 167: 1216–1220.
11. Langer M., Caretto E., Haeusler E. A. Infection control in ICU: back (forward) to surveillance samples? Intens. Care Med. 2001; 27: 1561–1563.

Поступила 17.10.06