

## Таксономическая структура и резистентность к антибиотикам возбудителей нозокомиальной пневмонии у онкологических больных

© Н.С. БАГИРОВА, З.В. ГРИГОРЬЕВСКАЯ, И.Н. ПЕТУХОВА, И.А. КЛЮЧНИКОВА, Н.В. ДМИТРИЕВА, И.В. ТЕРЕШЕНКО

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Проанализированы биоматериалы (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, отделяемое при бронхоскопии, трахеальный аспират, эндотрахеальный аспират), поступившие от 476 взрослых онкологических больных при нозокомиальной пневмонии за период 09.12.11—31.05.16, в том числе 445 (93,5%) — из отделения реанимации и интенсивной терапии. Из 1789 штаммов бактерий и грибов 1486 (83,1%) штаммов расценены как имеющие клиническое значение. На искусственной вентиляции легких находились 10,7% больных. Доля микроорганизмов, выделенных при вентилятор-ассоциированной пневмонии, составила 5,1%. В целом по всем видам биоматериалов были выявлены лидирующие возбудители: *Acinetobacter baumannii* (22,2%), *Klebsiella pneumoniae* (21,5%), *Pseudomonas aeruginosa* (13,5%), *Staphylococcus aureus* (8,0%) и *Stenotrophomonas (X.) maltophilia* (7,6%). Значительно реже были выделены *Escherichia coli* (5,3%) и *Enterobacter cloacae* (2,8%). Остальные возбудители составили около 1—2% и менее. В группе *Candida spp.* (7,5%) чаще прочих видов были выделены *Candida albicans* (36,0%) и *Candida glabrata* (24,3%). Наиболее сложные случаи нозокомиальной пневмонии были связаны с *A. baumannii*, так как выбор этиотропной терапии был ограничен высоким уровнем резистентности к основным препаратам (например, имипенем 100%, меропенем 92,1%).

*Ключевые слова:* нозокомиальная пневмония, вентилятор-ассоциированная пневмония, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, трахеальный аспират, эндотрахеальный аспират.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Ключникова И.А., Дмитриева Н.В., Терешенко И.В. Таксономическая структура и резистентность к антибиотикам возбудителей нозокомиальной пневмонии у онкологических больных. *Лабораторная служба*. 2019;8(1):73–80. <https://doi.org/10.17116/labs2019801173>

## Taxonomic structure and resistance of pathogens of nosocomial pneumonia in cancer patients

© N.S. BAGIROVA, Z.V. GRIGORYEVSKAYA, I.N. PETUKHOVA, I.A. KLUCHNIKOVA, N.V. DMITRIEVA, I.V. TERESHENKO

Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Biomaterials (sputum, bronchoalveolar lavage, bronchoscopic, tracheal aspirate, endotracheal aspirate) from 476 adult cancer patients with hospital-acquired pneumonia were analyzed for the period 09.12.11—31.05.16, of which 93.5% were from the intensive care unit. 83.1% (1486 из 1789) of strains of bacteria and fungi were regarded as having clinical significance. 10.7% of patients were on artificial ventilation (ventilator-associated pneumonia). The proportion of microorganisms isolated from them was 5.1%. In general, the leading pathogens were identified for all types of biomaterials: *Acinetobacter baumannii* (22.2%), *Klebsiella pneumoniae* (21.5%), *Pseudomonas aeruginosa* (13.5%), *Staphylococcus aureus* (8.0%) and *Stenotrophomonas (X.) maltophilia* (7.6%). *Escherichia coli* (5.3%) and *Enterobacter cloacae* (2.8%) were markedly less frequently. The remaining pathogens were about 1—2% or less. In the group *Candida spp.* (7.5%), *Candida albicans* (36.0%) and *Candida glabrata* (24.3%) were more often than other species. The most complex cases of hospital-acquired pneumonia were associated with *A. baumannii*, as the choice of etiologic therapy was limited to a high level of resistance to the main drugs (for example, imipenem — 100%, meropenem — 92.1%).

*Keywords:* hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, sputum, bronchoalveolar lavage, tracheal aspirate, endotracheal aspirate.

### TO CITE THIS ARTICLE:

Bagirova NS, Grigoryevskaya ZV, Petukhova IN, Kluchnikova IA, Dmitrieva NV, Tereshenko IV. Taxonomic structure and resistance of pathogens of nosocomial pneumonia in cancer patients. *Laboratory Service=Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(1):73–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019801173>

## Введение

Нозокомиальная пневмония (НП), в том числе вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), остается важнейшей причиной заболеваемости и летальности госпитализированных больных [1]. Статистические данные по нозологической структуре нозокомиальных инфекций, приводимые в ежегодных государственных докладах «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» (например, пневмонии 16,8%, послеоперационные гнойно-септические инфекции 24,7%), вызывают недоверие. По расчетам Центрального НИИ эпидемиологии, частота внутрибольничных инфекций в России в 50 раз выше, чем указывают данные официальной статистики, и составляет 2,0—2,5 млн/год, а ежегодные экономические затраты, связанные с развитием нозокомиальных инфекционных осложнений, превышают 5 млрд руб. (данные 2008 г.) [2]. НП является одной из основных видов инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Риск летального исхода при НП выше, чем при других нозокомиальных инфекциях [3]. На 1000 госпитализаций приходится от 5 до 15 случаев НП, что составляет около 15% всех внутрибольничных инфекций. Она развивается у 0,5—1,7% госпитализированных больных [2, 4—6]. По данным зарубежных авторов [5, 7], в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на долю НП приходится 25% всех инфекционных осложнений, на лечение НП расходуется более 1/2 антимикробных препаратов, назначаемых в отделении подобного профиля. Из всех случаев НП, регистрируемых в стационаре, 70—80% развивается в ОРИТ. Это увеличивает длительность лечения в среднем на 1 нед и приводит к затратам, превышающим 40 тыс. \$ на 1 пациента.

По результатам Национальной программы мониторинга антибиотикорезистентности НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, частота выделения грамотрицательных палочек семейства *Enterobacteriaceae* (2013—2014) при НП составляет 58,4%, *Acinetobacter baumannii* — 15,9%, *Pseudomonas aeruginosa* — 12,1%, *Staphylococcus aureus* — 7,4%, *Stenotrophomonas maltophilia* — 4,9%, прочие — 1,3% [2, 8]. Представленные данные характеризуют структуру возбудителей НП у разнородной группы пациентов. Формирование таксономической структуры этиологических агентов НП зависит от многих факторов, и немаловажным среди них являются факторы риска, сосредоточенные в онкологическом стационаре. Систематические обзоры и метаанализы последних лет, посвященные пневмонии, подтверждают, что сопутствующие заболевания являются одним из факторов, утяжеляющих течение пневмонии. Каждое из фоновых заболеваний оказывает свое специфическое влия-

ние на течение и исход пневмонии. В клинической практике хорошо известно влияние хронических заболеваний почек, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, онкологических заболеваний или пневмонии у пациентов после трансплантации органов и тканей [9]. У онкологических больных НП отличается от таковой у прочих групп пациентов как по клиническим проявлениям, так и по частоте выделения тех или иных возбудителей. Широкое распространение нозокомиальных инфекций, вызываемых бактериями и грибами с приобретенной резистентностью почти ко всем доступным антибиотикам (множественно- и высокорезистентные штаммы), серьезно осложняет возможный выбор антибиотикотерапии у больных с инфекционными осложнениями. Особую актуальность эта проблема приобретает в онкологической клинике у больных с дефектами иммунной системы [10, 11].

Цель исследования — определение спектра микроорганизмов, выделяемых при микробиологическом исследовании биоматериалов из нижних отделов дыхательных путей при НП у взрослых онкологических больных, выявление лидирующих возбудителей и их резистентности к антимикробным препаратам.

## Материал и методы

Получено 2819 штаммов бактерий и грибов от пациентов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (далее НМИЦ) за период 09.12.11—31.05.16 с подозрением на пневмонию. В 100% случаев это была поздняя пневмония (более 4 дней пребывания в стационаре). Все случаи повторного/многократного выделения микроорганизмов в течение 2 нед от одних и тех же пациентов были исключены из анализа. Микроорганизм считали не имеющим клинического значения, если он был выделен в незначительном количестве (низкий диагностический титр — ДТ), также при этом учитывали его таксономическую принадлежность и результаты микроскопии мазков по Граму. ДТ для возбудителей, выделенных из бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), —  $\geq 10^4$  колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл), ДТ для мокроты —  $\geq 10^6$  КОЕ/мл, ДТ для аспиратов —  $\geq 10^5$  КОЕ/мл [2, 12—14]. Для идентификации чистой культуры микроорганизмов использовали масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки на приборе MALDI-TOF Microflex LT (Biotyper, «Bruker Daltonics», Германия) с постоянно обновляющейся общей базой данных, включающей более 5000 микроорганизмов, в том числе дрожжевые и плесневые грибы. Идентификацию проводили в соответствии с инструкцией производителей прибора. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли с помощью микробиологических анализаторов Microscan WalkAway 40/96 Plus («Siemens Healthcare Diagnostics», Герма-

ния) и ВИТЕК 2 («BioMérieux», Франция). Статистическую обработку результатов проводили в соответствии с принятыми методами [15, 16].

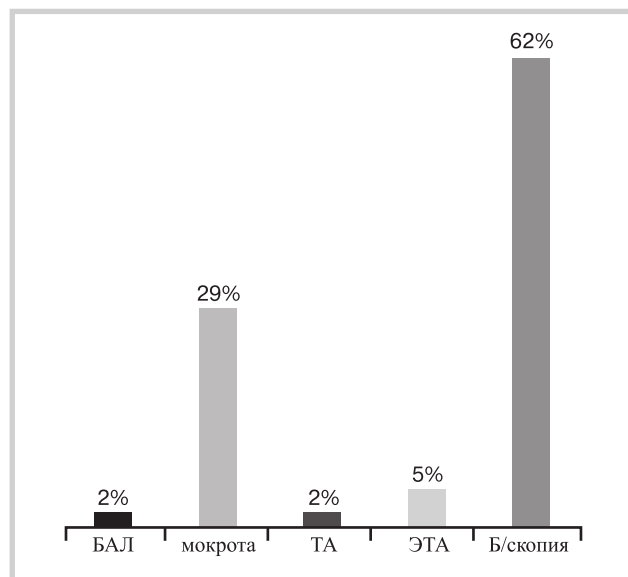
## Результаты и обсуждение

**Таксономическая структура возбудителей.** Проанализированы биоматериалы, поступившие от 476 взрослых онкологических больных, из них 445 (93,5%) — из ОРИТ. Виды биоматериалов представлены на **рис. 1**.

За исследуемый период после исключения повторных случаев выделения микроорганизмов от одних и тех же пациентов для анализа определено 1789 штаммов бактерий и грибов, из них 1486 (83,1%) были расценены как имеющие клиническое значение, а 304 (16,9%) — как не имеющие клинического значения (контаминация/колонизация). На искусственной вентиляции легких находились 51 (10,7%) из 476 больных (ВАП). Доля микроорганизмов, выделенных при ВАП, составила 5,1% (76/1486).

В **табл. 1** представлены данные о микроорганизмах, которые были расценены как имеющие клиническое значение при исследовании различных биоматериалов, полученных из нижних дыхательных путей при подозрении на пневмонию.

Из всех возбудителей НП 6 основных видов бактерий и род *Candida* составили 85,6%. По результатам многоцентрового международного исследования (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program) [17], как и в нашем исследовании, регистрируются те же ви-



**Рис. 1.** Виды биоматериалов.

(БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж; ТА — трахеальный аспират; ЭТА — эндотрахеальный аспират; Б/скопия — бронхоскопия).

ды основных возбудителей НП, но частота их выделения отлична от наших данных. На **рис. 2** демонстрируется сравнение данных НМИЦ и SENTRY по основным возбудителям НП бактериальной этиологии, хорошо видны различия. В НМИЦ при НП доминируют *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas mal-*

**Таблица 1.** Бактерии и грибы, расцененные как имеющие клиническое значение (09.12.11—31.05.16)

Микроорганизм	БАЛ	Мокрота	Трахеальный аспират	Эндотрахеальный аспират	Бронхоскопия	Всего
<b>Грамотрицательные палочки</b>	<b>18</b>	<b>302</b>	<b>15</b>	<b>61</b>	<b>821</b>	<b>1217</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	10	139	11	29	348	537
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	68	4	10	234	320
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	11	0	2	8	21
<i>Escherichia coli</i>	2	21	1	6	49	79
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	21	0	4	16	42
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	2	0	1	4	9
<i>Enterobacter asburiae</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Enterobacter ncerogenes</i>	0	1	0	0	0	1
<i>Pantoea agglomerans</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	0	6	1	2	14	23
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	0	0	2	2
<i>Proteus penneri</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Morganella morganii</i>	0	0	1	1	2	4
<i>Citrobacter freundii</i>	0	1	1	1	2	5
<i>Citrobacter koseri</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Citrobacter braakii</i>	0	1	1	1	2	5
<i>Serratia marcescens</i>	1	6	0	0	9	16
<i>Kluyvera ascorbata</i>	0	0	1	0	1	2
<i>Hafnia alvei</i>	0	1	0	1	1	3
<i>Raoultella ornitholytica</i>	0	0	1	0	0	1

Окончание табл. см. на след. стр.

Таблица 1. Бактерии и грибы, расцененные как имеющие клиническое значение (09.12.11—31.05.16) (Окончание)

Микроорганизм	БАЛ	Мокрота	Трахеальный аспират	Эндотрахеальный аспират	Бронхоскопия	Всего
<b>Неферментирующие грамотрицательные палочки</b>	<b>8</b>	<b>163</b>	<b>4</b>	<b>32</b>	<b>473</b>	<b>680</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	68	1	13	246	330
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	0	3	0	0	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	46	0	14	136	200
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	0	1	0	0	2	3
<i>Pseudomonas putida</i>	0	4	0	0	3	7
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	0	0	0	0	2	2
<i>Stenotrophomonas (X.) maltophilia</i>	1	30	1	4	77	113
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0	4	0	0	2	6
<i>Achromobacter antropii</i>	0	1	0	0	0	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Burkholderia gladioli</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	0	1	0	0	0	1
<i>Empedobacter brevis</i>	0	1	0	0	1	2
<i>Aeromonas veronii</i>	0	1	0	0	0	1
<i>Aeromonas caviae</i>	0	0	1	0	0	1
<i>Moraxella lacunata</i>	1	1	0	0	1	3
<i>Moraxella osloensis</i>	0	2	1	1	0	4
<b>Грамположительные кокки</b>	<b>8</b>	<b>69</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>61</b>	<b>156</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	49	7	10	48	119
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1	0	0	1	2
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Streptococcus anginosus</i>	0	8	0	0	3	11
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	0	0	0	1	2
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	0	1	0	0	0	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	10	1	0	6	19
<b>Грибы</b>	<b>4</b>	<b>60</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>42</b>	<b>113</b>
<i>Candida</i> spp.	4	58	2	5	42	111
<i>Candida albicans</i>	1	24	0	1	14	40
<i>Candida parapsilosis</i>	1	1	0	0	3	5
<i>Candida glabrata</i>	2	13	0	1	11	27
<i>Candida krusei</i>	0	9	0	0	6	15
<i>Candida guilliermondii</i>	0	1	1	3	0	5
<i>Candida catenulata</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Candida tropicalis</i>	0	4	0	0	2	6
<i>Candida kefyr</i>	0	6	1	0	5	12
<i>Geotrichum capitatum</i>	0	2	0	0	0	2
<b>Итого, абс. (%)</b>	<b>30</b>	<b>431</b>	<b>25</b>	<b>76</b>	<b>924</b>	<b>1486</b>

*tophilia* и *Klebsiella* spp., а в зарубежных клиниках — *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*.

В нашем исследовании грамотрицательные палочки были выделены достоверно чаще в сравнении с грамположительными кокками (81,9% против 10,5% соответственно;  $p < 0,0001$ ). Эта закономерность прослеживается в отношении всех видов биоматериалов. Грамотрицательные палочки семейства *Enterobacteriaceae* (19 видов) составили 36,2%, а группа неферментирующих грамотрицательных палочек (17 видов) — 45,6%, причем статистически значимых различий между этими группами в частоте выделения не выявлено. В структуре грамотрицательных палочек группа неферментирующих статистически значимо чаще была выделена при НП по срав-

нению с энтеробактериями (55,9% против 44,1%;  $p < 0,0001$ ). Грибы составили только 7,6% всех возбудителей, причем 111 (98,2%) из 113 штаммов — *Candida* spp. (8 видов).

В целом при НП были выявлены следующие лидирующие возбудители: на первом месте *Acinetobacter baumannii* (22,2%) и *Klebsiella pneumoniae* (21,5%), на втором месте *Pseudomonas aeruginosa* (13,5%), а на третьем — *Staphylococcus aureus* (8,0%) и *Stenotrophomonas (X.) maltophilia* (7,6%). Значительно реже были выделены *Escherichia coli* (5,3%) и *Enterobacter cloacae* (2,8%). Остальные возбудители составили около 1–2% и менее. В группе *Candida* spp. чаще прочих видов регистрировали *Candida albicans* (36,0%) и *Candida glabrata* (24,3%).

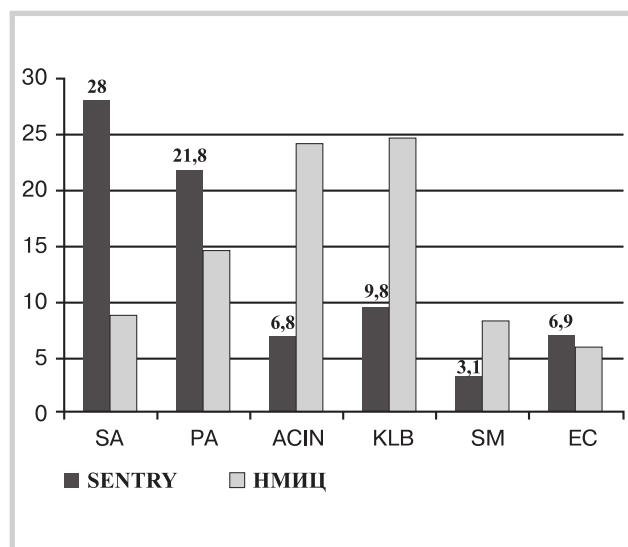
На **рис. 3** представлено соотношение частоты выделения основных возбудителей НП у больных, не находившихся на искусственной вентиляции легких (НВАП) и при ВАП.

При ВАП все три основные группы микроорганизмов (грамположительные кокки, грамотрицательные палочки и грибы) по сравнению с НВАП составляют небольшую долю — от 5 до 6,6%, то же касается и основных возбудителей. Но в структуре ВАП есть свои особенности. В **табл. 2** представлены результаты сравнительного анализа частоты выделения возбудителей при НВАП и ВАП.

По данным **табл. 2**, статистически значимые различия в частоте выделения возбудителей при НВАП и ВАП выявлены только для *Klebsiella pneumoniae* (310 из 1410 штаммов против 10 из 76;  $p < 0,05$ ), которую регистрировали чаще при НВАП. В то же время риск развития НП, обусловленной *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, возрастает при ВАП (отношение шансов: 1,3, 1,5, 1,6 соответственно).

В **табл. 3** представлены данные о микроорганизмах, которые были расценены как не имеющие клинического значения при исследовании различных биоматериалов, полученных из нижних дыхательных путей при подозрении на пневмонию.

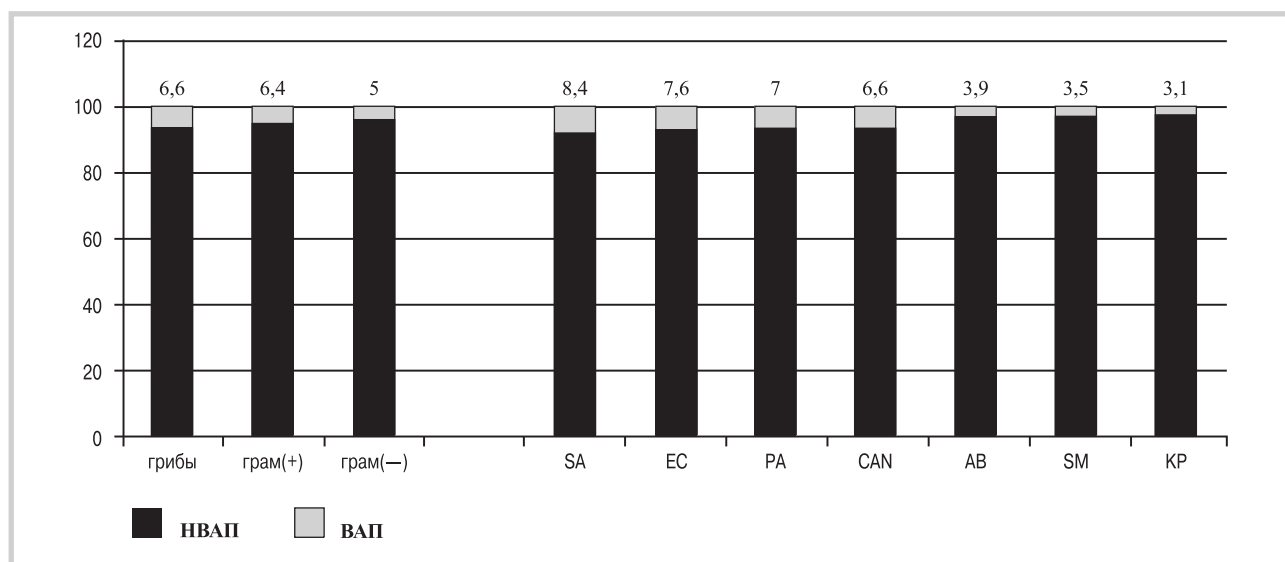
Наиболее часто нами не учитывались как возбудители НП грамположительные кокки: группа коагулазонегативных стафилококков (208 (68,4%) из 304), энтерококки (86 (28,2%) из 304) и стрептококки группы «viridans» (5 (16%) из 304). Рост микроорганизмов, расцененных нами как не имеющие клинического значения, был получен в незначительном количестве и в ассоциации с основными возбудите-



**Рис. 2.** Сравнение данных НМИЦ и SENTRY основных возбудителей НП бактериальной этиологии (всего 1373 штамма бактерий).

SA – *Staphylococcus aureus*, PA – *Pseudomonas aeruginosa*, ACIN – *Acinetobacter* spp., KLB – *Klebsiella* spp., SM – *Stenotrophomonas (X.) maltophilia*, EC – *Escherichia coli*.

лями. В сомнительных случаях, когда не было уверенности в значимости микроорганизма как возбудителя НП, мы определяли его чувствительность к антибиотикам и впоследствии такие неясные случаи обсуждали с клиницистами. Если этиотропная терапия была неэффективной, микроорганизм считали не имеющим клинического значения. Таким образом, **табл. 3** сформирована на основе анализа клинико-лабораторных данных.



**Рис. 3.** Соотношение частоты выделения основных возбудителей при пневмонии у больных НВАП и ВАП.

SA – *Staphylococcus aureus*; EC – *Escherichia coli*; PA – *Pseudomonas aeruginosa*; CAN – *Candida* spp.; AB – *Acinetobacter baumannii*; SM – *Stenotrophomonas (X.) maltophilia*; KP – *Klebsiella pneumoniae*.

Таблица 2. Частота выделения возбудителей (в %) при НВАП и ВАП

Возбудитель	ВАП	НВАП	<i>p</i>	Отношение шансов
Грамположительные кокки	13,2	10,4	>0,05	<b>1,3</b>
Грамотрицательные палочки	80,3	82,0	>0,05	0,9
Грибы	6,6	7,7	>0,05	0,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,2	10,5	>0,05	<b>1,3</b>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13,2	22,0	<b>&lt;0,05</b>	0,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	17,1	22,5	>0,05	0,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18,4	13,2	>0,05	<b>1,5</b>
<i>Stenotrophomonas (X.) maltophilia</i>	5,3	7,7	>0,05	0,7
<i>Escherichia coli</i>	7,9	5,2	>0,05	<b>1,6</b>
<i>Candida spp.</i>	6,6	7,5	>0,05	0,9

Таблица 3. Бактерии и грибы, расцененные как не имеющие клинического значения (09.12.11—31.05.16)

Микроорганизм	БАЛ	Мокрота	Трахеальный аспират	Эндотрахеальный аспират	Бронхоскопия	Всего
<b>Грамотрицательные палочки</b>	<b>0</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>11</b>
<i>Escherichia hermanii</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Serratia liquefaciens</i>	0	1	0	0	0	1
<i>Acinetobacter anitratus</i>	0	1	0	0	0	1
<i>Pseudomonas luteola</i>	0	1	0	0	1	2
<i>Chryseobacterium indologenes</i>	0	1	0	0	0	1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	0	5	0	0	0	5
<b>Грамположительные кокки</b>	<b>6</b>	<b>109</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	<b>117</b>	<b>283</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	19	4	6	17	46
<i>Enterococcus faecium</i>	0	6	1	1	11	19
<i>Enterococcus avium</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Enterococcus durans</i>	0	1	0	0	0	1
<i>Gemella morbillorum</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Staphylococcus auricularis</i>	0	0	1	0	0	1
<i>Staphylococcus capitis</i>	0	0	1	0	2	3
<i>Staphylococcus cohnii</i>	0	1	1	1	0	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	31	14	8	30	86
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	39	0	6	44	90
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	3	2	2	2	10
<i>Staphylococcus hyicus</i>	0	0	1	0	0	1
<i>Staphylococcus intermedia</i>	0	0	0	0	2	2
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0	1	0	0	3	4
<i>Staphylococcus sciurii</i>	0	1	0	0	1	2
<i>Staphylococcus simulans</i>	0	0	0	0	1	1
<i>Staphylococcus warnerii</i>	0	2	1	0	2	5
<i>Kocuria kristinae</i>	0	1	1	0	0	2
<i>Streptococcus mitis</i>	0	1	0	0	0	1
<i>Streptococcus parasanquis</i>	0	1	0	0	0	1
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	1	0	0	0	2
<i>Streptococcus ssanquis</i>	0	1	0	0	0	1
<b>Грибы</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>8</b>
<i>Kluyveromyces lactis</i>	0	1	0	0	1	2
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0	4	0	0	0	4
<i>Prototheca wickerhamii</i>	0	1	0	0	1	2
Анаэробы	0	0	1	0	1	2
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	0	0	1	0	0	1
<i>Flavobacterium spp.</i>	0	0	0	0	1	1
<b>Итого, абс. (%)</b>	<b>6</b>	<b>124</b>	<b>28</b>	<b>24</b>	<b>122</b>	<b>304</b>

**Таблица 4. Резистентность к антибиотикам основных возбудителей нозокомиальной пневмонии (09.12.11—31.05.16), количество штаммов/% резистентных штаммов**

Антибиотик	Грамотрицательные палочки					Грамположительные кокки
	неферментирующие		энтеробактерии			
	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. maltophilia</i>	<i>K. pneumonia</i>	<i>E. coli</i>	
Имипенем	259/100*	200/45,0	нд	320/33,9	79/7,6	нд
Меропенем	318/92,1	188/36,2	нд	312/52,9	73/9,6	нд
Цефтазидим	329/89,7	200/23,5	нд	320/81,1	79/43,0	нд
Цефепим	329/93,3	200/27,5	нд	320/81,6	79/44,3	нд
Амикацин	329/65,3	200/19,5	нд	317/12,3	79/5,1	нд
Ципрофлоксацин	329/93,6	200/25,5	нд	320/90,6	79/48,1	110/14,5
Триметоприм/сульфаметоксазол	329/42,6	нд	113/14,2	320/77,5	79/41,8	119/3,4
Тикарциллин/клавулановая кислота	275/91,6	157/40,8	102/49,0	275/93,1	87/28,7	нд
Пиперациллин/тазобактам	нд	200/14,0	нд	320/85,6	79/25,3	нд
Оксациллин	нд**	нд	нд	нд	нд	119/15,97
Ванкомицин	нд	нд	нд	нд	нд	119/4,2
Линезолид	нд	нд	нд	нд	нд	119/3,4
Даптомицин	нд	нд	нд	нд	нд	112/3,6

Примечание. нд — нет данных.

### Резистентность основных видов возбудителей

В нашем исследовании наиболее сложные случаи НП были связаны с *A. baumannii*, так как выбор этиотропной терапии был ограничен высоким уровнем резистентности к основным антимикробным средствам. При НП синегнойной этиологии частота выделения штаммов, резистентных к препаратам выбора, была значительно ниже, чем в отношении *A. baumannii*. Для *K. pneumoniae* значительная доля резистентных штаммов выявлена в отношении цефалоспоринов III—IV поколения, ципрофлоксацина, а также защищенных пенициллинов, более 50% изолятов резистентны к меропенему. Для *S. maltophilia* триметоприм/сульфаметоксазол *in vitro* эффективен против 73,5% штаммов (50 из 68), тикарциллин/клавулановая кислота — против 20,6% штаммов (14 из 68), а в 5,8% случаев (4 из 68 штаммов) оба препарата не обладали активностью. Из грамотрицательных бактерий у штаммов *E. coli* наиболее редко регистрировали изоляты, резистентные к антимикробным препаратам.

Данные по частоте выделения различных микроорганизмов и их чувствительности к антимикробным препаратам у больных НП в многопрофильных стационарах Российской Федерации в рамках Национальной программы МАРАФОН 2013—2014 [8] значительно отличаются от наших данных как по этиологической структуре, так и по резистентности к антимикробным препаратам. В каждом конкретном стационаре формируется своя таксономическая структура возбудителей, которая зависит от многих факторов, в том числе от профиля стационара.

### Выводы

1. У онкологических больных НП отличается от таковой у прочих групп пациентов по частоте выделения тех или иных возбудителей. Широкое распространение нозокомиальных инфекций, вызываемых бактериями и грибами с приобретенной резистентностью почти ко всем доступным антибиотикам, серьезно осложняет возможный выбор антибиотикотерапии у больных с инфекционными осложнениями.

2. Грамотрицательные палочки были выделены достоверно чаще по сравнению с грамположительными кокками (81,9% против 10,5% соответственно;  $p < 0,0001$ ).

3. В структуре грамотрицательных палочек группа неферментирующих статистически значимо чаще была выделена при НП по сравнению с энтеробактериями (55,9% против 44,1%;  $p < 0,0001$ ).

4. Грибы составили только 7,6% всех возбудителей, причем 111 (98,2%) из 113 штаммов — *Candida* spp. (8 видов). В группе *Candida* spp. чаще прочих видов были выделены *Candida albicans* (36,0%) и *Candida glabrata* (24,3%).

5. На первом месте по частоте выделения при НП были *Acinetobacter baumannii* (22,2%) и *Klebsiella pneumoniae* (21,5%), на втором месте — *Pseudomonas aeruginosa* (13,5%), а на третьем — *Staphylococcus aureus* (8,0%) и *Stenotrophomonas (X.) maltophilia* (7,6%).

6. На искусственной вентиляции легких находились 10,7% больных. Доля микроорганизмов, выделенных при ВАП, составила 5,1%. Статистически значимые различия по частоте выделения возбудителей при НВАП и ВАП выявлены только для *Klebsiella*

*pneumoniae* ( $p < 0,05$ ), которую чаще регистрировали при НВАП. Риск развития НП, обусловленной *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*, возрастает при ВАП.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

7. Наиболее сложные случаи НП связаны с *A. baumannii*, так как выбор этиотропной терапии был ограничен высоким уровнем резистентности к основным антимикробным средствам.

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Metersky ML, Kalil A.C. New guidelines for nosocomial pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2017;23(3):211-217. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000367>
- Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Под ред. Гельфанда Б.Р. Отв. ред. Проценко Д.Н., Белоцерковский Б.З. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2016;176.
- Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Под ред. Гельфанда Б.Р. Отв. ред. Проценко Д.Н., Белоцерковский Б.З. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МИА, 2016;176. (In Russ.).
- Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Милукова И.А., Гельфанд Е.Б. Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Инфекции в хирургии*. 2014;12(4):24-36.
- Gelfand BR, Belotserkovskii BZ, Milyukova IA, Gelfand EB. Epidemiologiya i nozologicheskaya struktura nozomialnykh infektsii v otdelenii reanimatsii i intensivnoi terapii mnogoprofilnogo stacionara. *Infektsii v hirurgii*. 2014;12(4):24-36. (In Russ.).
- Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(3):250-256. <https://doi.org/10.1086/664049>
- Pneumonia in adults: diagnosis and management (CG191). *NICE*. 2018. Published date: December 2014. <https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights>
- Torres A, Ferrer M, Badia J. Treatment Guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Diseases*. 2010;51(Suppl.1):48-53.
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in large US database. *Chest*. 2002;122(6):2115-2121.
- Рачина С.А., Сухорукова М.В., Петров А.А., Рачин С.А. Особенности этиологии и микробиологическая диагностика при нозокомиальной пневмонии у взрослых. *Практическая пульмонология*. 2017;4:45-51.
- Rachina SA, Sukhorukova MV, Petrov AA, Rachin SA. Osobennosti etiologii i mikrobiologicheskaya diagnostika pri nozomialnoi pnevmonii u vzroslykh. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2017;4:45-51. (In Russ.).
- Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. *Пульмонология*. 2015;25(2):133-142.
- Chuchalin AG. Pnevmoniya: aktualnaya problema meditsiny XX v. *Pulmonologiya*. 2015;25(2):133-142. (In Russ.).
- Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Шильникова И.И., Терещенко И.В., Григорьевский Е.Д., Дмитриева Н.В. Нозокомиальные инфекции у онкологических больных: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(1):91-97. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-1-91-97>
- Grigor'evskaya Z.V., Petuhova I.N., Bagirova N.S., Shil'nikova I.I., Tereshchenko I.V., Grigor'evskij E.D., Dmitrieva N.V. Nozokomialnye infektsii u onkologicheskikh bol'nyh: problema narastayushchej rezistentnosti gramotricatel'nykh mikroorganizmov. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2017;16(1):91-97. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-1-91-97>. (In Russ.).
- Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Дьякова С.А., Терещенко И.В., Соколова Е.Н. Распространенность нозокомиальных микроорганизмов в онкологической клинике. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(9):619-620.
- Dmitrieva NV, Petukhova IN, Bagirova NS, Grigorevskaya ZV, Dyakova SA, Tereshchenko IV, Sokolova EN. Rasprostanennost' nozokomialnykh mikroorganizmov v onkologicheskoi klinike. *Klin lab diagnost*. 2016;61(9):619-620.
- Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. American Thoracic Society Documents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST>
- Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, Bourbeau P, Carroll KC, Kehl SC, Dunne WM, Robinson-Dunn B, Schwartzman JD, Chapin KC, Snyder JW, Forbes BA, Patel R, Rosenblatt JE, Pritt BS. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clinical Infectious Diseases*. 2016 Aug;57(4):e22-e121. <https://doi.org/10.1093/cid/cit278>
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, Ali A, El Solh, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society (IDSA). *Clinical Infectious Diseases Advance*. 2016. Access published July 14, 2016. Downloaded from <http://cid.oxfordjournals.org/> by guest on July 21, 2016. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
- Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины*. М.: Медиа Сфера, 1998;352.
- Fletcher R, Fletcher S, Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatelnoi meditsiny*. M.: Media Sfera, 1998;352. (In Russ.).
- Банержи А. Медицинская статистика понятным языком. Вводный курс. *Практическая медицина*. 2007;287.
- Banerzhi A. Meditsinskaya statistika ponyatnym yazykov. Vvodnyy kurs. *Prakticheskaya meditsina*. 2007;287. (In Russ.).
- Jones RN. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2010;51(Suppl 1):S81-S87. <https://doi.org/10.1086/653053>

Поступила в редакцию 19.08.19

Received 19.08.19

Принята к печати 16.11.19

Accepted 16.11.19