

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.9-022.7-085.281.9

СОЛОВЕЙ
Никита Владимирович

**ТАКТИКА РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ
PSEUDOMONAS AERUGINOSA**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск 2014

Работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Карпов Игорь Александрович,**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой инфекционных
болезней учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский
университет»

Официальные оппоненты: **Василевский Игорь Вениаминович,**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры клинической
фармакологии учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский
университет»

Романова Оксана Николаевна,
доктор медицинских наук, доцент,
заместитель директора государственного
учреждения «Республиканский научно-
практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Защита состоится 26 июня 2014 года в 14⁰⁰ на заседании совета по защите
диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский
государственный медицинский университет», 220116 г. Минск, пр-т
Дзержинского, 83, ауд. № 10, e-mail: rector@bsmu.by, тел. +375 17 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения
образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» мая 2014 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.04,
кандидат медицинских наук, доцент



А.М. Дронина

ВВЕДЕНИЕ

Нозокомиальные инфекции (НИ) развиваются у 3–15% госпитализированных пациентов, являясь одной из основных проблем практического здравоохранения (Malacarne P., 2010; Reilly J., 2012). Максимальная распространенность НИ наблюдается среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (12–30% всех поступлений) и отделений хирургического профиля (Gordts B., 2010; Sax H., 2011). В многопрофильных стационарах Российской Федерации и Республики Беларусь среди нозокомиальных возбудителей преобладают грамотрицательные микроорганизмы (Руднов В.А., 2011; Ермакова Т.С., 2011).

P.aeruginosa является одним из ведущих патогенов, устойчиво занимающих первое-второе место в структуре возбудителей НИ по данным ряда эпидемиологических исследований (Xie D., 2010; Chung D., 2011). В стационарах России *P. aeruginosa* преобладает при инфекциях различной локализации и регистрируется у 30,8–38,6% пациентов (Решедько Г.К., 2008). В Республике Беларусь *P. aeruginosa* является третьим по частоте (8%) грамотрицательным возбудителем НИ (Ермакова Т.С., 2011).

Проблема инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*, становится всё более актуальной из-за распространения множественной и чрезвычайной устойчивости данного микроорганизма к антибиотикам и дезинфектантам (Горбунов В.А., 2007; Бельский Д.В., 2011; Rosenthal V., 2012), что затрудняет подбор адекватного режима антибактериальной терапии и непосредственно связано с удлинением сроков госпитализации, увеличением летальности и возрастанием стоимости терапии (Aloush V., 2006; Hirsch E., 2010; Morales E., 2012).

Установление клинически значимых факторов риска резистентности *P. aeruginosa*, оценка влияния устойчивости возбудителя к антибиотикам на клинические особенности и исходы вызываемых им инфекционных заболеваний, а также адекватность назначения антибактериальной терапии необходимы для разработки и обоснования рациональной тактики антибактериальной терапии синегнойной инфекции. Оптимизация этиотропной терапии пациентов с инфекциями, вызванными *P. aeruginosa*, будет способствовать уменьшению длительности данных заболеваний, частоты вторичных осложнений, необходимости дополнительных лечебно-диагностических вмешательств и летальности.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами. Выполнение диссертационного исследования осуществлялось в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры инфекционных

болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» на 2009–2013 гг. «Комплексное изучение этиопатогенетических и клинических аспектов в современной инфектологии» (номер государственной регистрации в государственном реестре ГУ «Белорусский институт системного анализа и информационного обеспечения научно-технической сферы» – 20093140 от 23.11.2009 года.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: разработать современную рациональную тактику антибактериальной терапии инфекций, вызываемых множественно- и чрезвычайно устойчивыми штаммами *P. aeruginosa*, на основании изучения текущей чувствительности данного микроорганизма к антибактериальным средствам, спектра и особенностей вызываемых им клинических форм заболевания, а также клинических факторов риска инфицирования резистентными штаммами возбудителя.

Задачи исследования:

1. Определить чувствительность и основные фенотипы антибиотикорезистентности клинически значимых штаммов *P. aeruginosa* к антибактериальным средствам в больничных организациях здравоохранения. Уточнить роль, распространение и клиническую значимость продукции *P. aeruginosa* металло-бета-лактамаз в формировании резистентности к карбапенемам на современном этапе.

2. Определить спектр и клинические особенности инфекций, вызываемых нозокомиальными штаммами *P. aeruginosa* с различным уровнем резистентности к антибактериальным лекарственным средствам. Оценить влияние чрезвычайной устойчивости нозокомиальных штаммов синегнойной палочки на выбор и эффективность адекватной антибактериальной терапии, а также клинические исходы вызываемых ими инфекций.

3. Выявить и оценить практическую значимость факторов риска инфицирования и колонизации чрезвычайно устойчивыми нозокомиальными штаммами синегнойной палочки.

4. Определить клиническое значение и выявить факторы риска выделения множественно-устойчивых штаммов *P. aeruginosa* от пациентов больничных организаций здравоохранения в первые 48 часов госпитализации.

5. Определить рациональную тактику антибактериальной терапии при инфекциях, вызываемых *P. aeruginosa* с разным уровнем устойчивости к антибактериальным лекарственным средствам.

Объект исследования: 235 пациентов с клиническими формами заболевания и колонизацией, обусловленными *P. aeruginosa*; 235 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от данных пациентов.

Выбор объекта исследования обусловлен необходимостью изучения клинических особенностей и факторов риска инфекций, вызываемых *P. aeruginosa* с разным уровнем устойчивости к антибиотикам, для разработки рациональной тактики антибактериальной терапии.

Предмет исследования: спектр клинических форм заболеваний, вызываемых *P. aeruginosa*; влияние адекватности эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии на уровень 30-дневной летальности у пациентов с нозокомиальной синегнойной инфекцией; факторы риска колонизации и/или инфицирования чрезвычайно устойчивыми и множественно-устойчивыми штаммами синегнойной палочки; чувствительность *P. aeruginosa* к антибактериальным лекарственным средствам; молекулярные механизмы резистентности *P. aeruginosa* к карбапенемам.

Положения, выносимые на защиту:

1. Превалирующим фенотипом антибиотикорезистентности среди клинически значимых нозокомиальных штаммов синегнойной палочки является чрезвычайно устойчивый фенотип (40,2%). Наибольшей клинической эффективностью в терапии инфекций, вызываемых чрезвычайно устойчивыми штаммами *P. aeruginosa*, обладают полимиксины (чувствительны 98,1% нозокомиальных штаммов). В случае терапии инфекций, вызываемых не чрезвычайно устойчивыми штаммами *P. aeruginosa*, наиболее эффективно применение карбапенемов с антисинегнойной активностью (чувствительны к меропенему 32,7%, к имипенему 21,4% штаммов) и цефалоспоринов III поколения с антисинегнойной активностью (чувствительны 35,2% штаммов).

2. Имеется достоверная связь чрезвычайной резистентности нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* с неадекватным выбором как эмпирической ($p=0,001$), так и этиотропной ($p=0,002$) антибактериальной терапии и статистически значимое увеличение 30-дневной летальности в случае проведения неадекватной этиотропной терапии нозокомиальной синегнойной инфекции ($p<0,001$).

Продукция металло-бета-лактамаз определяет чрезвычайную резистентность и панрезистентность нозокомиальных штаммов синегнойной палочки к бета-лактамам антибиотикам, обуславливает высокий уровень перекрестной резистентности к антибиотикам других классов и имеет место у 1/3 инфицированных *P. aeruginosa* пациентов.

3. Клинические формы заболевания, вызванные чрезвычайно устойчивыми и не чрезвычайно устойчивыми нозокомиальными штаммами *P. aeruginosa*, характеризуются сходным распределением по нозологическим формам, клиническим и лабораторным проявлениям ($p>0,05$), что не позволяет использовать данные признаки для выбора эмпирической антибактериальной терапии.

4. Клиническими факторами, позволяющими прогнозировать колонизацию и/или инфицирование чрезвычайно устойчивыми нозокомиальными штаммами *P. aeruginosa*, являются: повторное выделение синегнойной палочки у одного и того же пациента в текущую госпитализацию ($p=0,013$); использование цефалоспоринов IV поколения ($p=0,001$) и метронидазола ($p=0,004$) в больничных организациях здравоохранения в ближайшие 6 месяцев до выделения изолята *P. aeruginosa*; применение эртапенема в текущую госпитализацию в ближайшие 30 дней ($p=0,008$).

5. У пациентов хирургических отделений больничных организаций здравоохранения распространены множественно-устойчивые штаммы *P. aeruginosa* (61,7%), выделяемые в первые 48 часов госпитализации. Множественно-устойчивые штаммы синегнойной палочки, выделяемые в первые 48 часов госпитализации, являются ассоциированными с предшествующим оказанием медицинской помощи, о чем свидетельствует выявление таких факторов риска инфицирования и колонизации данными штаммами как наличие анемии ($p=0,023$), предшествующих госпитализаций ($p=0,005$) и системной антибактериальной терапии ($p=0,011$) в ближайшие 6 месяцев, применение в анамнезе цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности ($p=0,027$).

Личный вклад соискателя. Тема диссертационного исследования, цель, задачи и методологические подходы к их решению определены соискателем совместно с научным руководителем работы – вклад диссертанта 95%. Планирование и выполнение основных этапов клинического исследования осуществлялись лично автором. Соискатель самостоятельно изучал наличие факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными штаммами *P. aeruginosa* у пациентов больничных организаций здравоохранения, участвовал в ведении пациентов с синегнойными инфекциями, осуществлял оценку адекватности и эффективности проводимой антимикробной терапии, что отражено в публикациях, написанных без соавторов и в соавторстве с научным руководителем [1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 19, 20, 21, 23] – вклад диссертанта 95%. Идентификация штаммов *P. aeruginosa* и определение их чувствительности к антибактериальным лекарственным средствам диск-диффузионным методом проведены совместно с О.И. Кречиковой (микробиологическая лаборатория Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация»), Н.Н. Левшиной (микробиологическая лаборатория государственного учреждения «Минский городской центр гигиены и

эпидемиологии» и С.В. Власенковой (бактериологическая лаборатория УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска), что имеет отражение в публикациях [2, 5, 6, 13, 14, 16, 18, 20] – вклад соискателя 85%. Фенотипическое выявление продукции металло-бета-лактамаз, их типирование и определение чувствительности штаммов *P. aeruginosa*, продуцирующих металло-бета-лактамазы, к антимикробным препаратам методом МПК осуществлялись совместно с М.В. Эйдельштейном и Е.Ю. Склееновой (лаборатория антибиотикорезистентности Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация), что отражено в публикациях [7, 10, 18, 22] – вклад диссертанта 80%. Оформление результатов диссертационного исследования, формирование компьютерной базы данных, анализ научных данных и обобщение полученных результатов, их статистическая обработка, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены лично соискателем. На основании проведенного исследования разработана Инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь [24].

Автор выражает признательность и искреннюю благодарность коллективу кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» (ректор – А.В. Сикорский); коллективу микробиологической лаборатории ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» и лично заведующей лабораторией, Н.Н. Левшиной; коллективу бактериологической лаборатории УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска (главный врач – В.С. Кушниренко) и лично врачу-бактериологу С.В. Власенковой; коллективам микробиологической лаборатории и лаборатории антибиотикорезистентности Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и лично заведующим лабораториями канд. мед. наук О.И. Кречиковой и канд. биол. наук М.В. Эйдельштейну. Глубокую благодарность автор выражает директору Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации д-ру мед. наук, профессору Р.С. Козлову за помощь и содействие в организации и проведении настоящего исследования.

Апробация результатов диссертации. Результаты исследования доложены и обсуждены на: XIV международном конгрессе МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии (г. Москва, Российская Федерация), научной сессии

учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» в 2014 году (г. Минск, Республика Беларусь), II Республиканской научно-практической молодежной конференции «Декабрьские чтения. Инфекции в медицине» (г. Гомель, Республика Беларусь), Республиканском семинаре с международным участием «Рациональная антибактериальная терапия сепсиса» в 2013 году (г. Минск, Республика Беларусь), 67-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины-2013», научно-практической конференции «Инновационные подходы к диагностике и лечению современных инфекционных болезней» (21–22 марта 2013 г., г. Киев, Украина), XV международном конгрессе МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии (г. Москва, Российская Федерация), 21rd European Congress of Clinical Microbiology and Infection (г. Берлин, Германия), научно-практической конференции с международным участием «Актуальные инфекции в XXI веке. Почему возрастает роль инфекционных болезней в эпоху технологической медицины?» (14–15 ноября 2013 г., г. Минск, Республика Беларусь).

Опубликованность результатов диссертации. По материалам диссертационной работы опубликовано 24 печатных работы, в том числе 10 статей в научных рецензируемых журналах общим объемом 8,83 авторского листа, 7 тезисов и 6 статей в сборниках научных трудов и материалах конференций, 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 183 страницах машинописи и включает 20 таблиц (19 страниц), 34 рисунка (13 страниц). Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, 4 приложений (15 страниц). Библиографический список включает 668 источников, в том числе 29 отечественных, 615 иностранных, 24 собственных публикаций соискателя.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика пациентов и методы исследования

В настоящее диссертационное исследование включены 261 пациент старше 18 лет, проходившие лечение в период с декабря 2010 года по январь 2013 года в 12 больничных организациях здравоохранения г. Минска, из патологического материала которых при микробиологическом исследовании выделены культуры *P. aeruginosa*.

Первичная идентификация штаммов *P. aeruginosa* осуществлялась общепринятыми методами на основании тинкториальных и биохимических

свойств, окончательная идентификация проводилась с использованием MALDI-TOF-масс-спектрометрии (MALDI Biotyper System[®], Bruker Daltonics, Германия). В исследование включались только пациенты, от которых выделены штаммы микроорганизма, определенные как *P. aeruginosa* по результатам первичной и окончательной идентификации.

Критериям нозокомиального инфицирования *P. aeruginosa* (выделение *P. aeruginosa* из патологического материала не ранее 48 часов от момента госпитализации либо в любые сроки от момента госпитализации в случае, если пациент был переведен из другой больничной организации здравоохранения) отвечали 159 пациентов. Отдельно выделены 76 пациентов, у которых штаммы *P. aeruginosa* выделены в первые 48 часов госпитализации в больничную организацию здравоохранения. 26 пациентов исключены из исследования вследствие инфицирования несколькими клинически значимыми микроорганизмами.

Среди 159 пациентов с нозокомиальным происхождением *P. aeruginosa*, было 115 мужчин (72,3%) и 44 женщины (27,7%). Медиана возраста пациентов составляла 58 лет (25–75 перцентили – 45–67 лет). Большинство пациентов с нозокомиальными штаммами *P. aeruginosa* находились в отделениях хирургического профиля (51,6%) и ОРИТ (42,8%). Медиана продолжительности госпитализации составляла 29 дней (25–75 перцентили – 18–49 дней). Медиана индекса коморбидных состояний Чарлсона была равной 3,0 баллам (25–75 перцентили – 1,0–5,0 баллов).

Среди 76 пациентов, у которых штаммы *P. aeruginosa* выделены в первые 48 часов госпитализации в больничные организации здравоохранения, было 55 мужчин (72,4%) и 21 женщина (27,6%). Медиана возраста пациентов данной группы составляла 62,0 года (25–75 перцентили – 49,3–73,0 года). Большинство пациентов находились в отделениях хирургического профиля (90,8%). Медиана продолжительности госпитализации составляла 13,0 дней (24–75 перцентили – 7,3–19,0 дней). Медиана индекса коморбидных состояний Чарлсона была равной 2,5 баллам (25–75 перцентили – 1,0–4,8 балла).

Клинические особенности инфекций, вызываемых *P. aeruginosa* с различным уровнем устойчивости к антибиотикам, исследованы у 81 пациента с нозокомиальным происхождением штаммов и у 31 пациента со штаммами *P. aeruginosa*, выделенными в первые 48 часов госпитализации. Критериями инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, являлись: наличие клинических и лабораторно-инструментальных признаков инфекции; выделение *P. aeruginosa* из стерильного в норме локуса либо в диагностически значимом количестве, значение которого определялось локализацией инфекции; повторное выделение *P. aeruginosa* в нескольких последовательных посевах из одного и того же

нестерильного локуса. Случаи выделения штаммов *P. aeruginosa*, не отвечающих вышеперечисленным критериям, считались колонизацией.

Благоприятным клиническим исходом являлось выздоровление пациента либо наличие у него клинического улучшения (нормализация состояния пациента, отсутствие клинико-лабораторных признаков острого инфекционного процесса). Неблагоприятным считался смертельный исход в ближайшие 30 дней после выделения штамма *P. aeruginosa*. Адекватность антибактериальной терапии определялась как назначение хотя бы одного антибактериального лекарственного средства в течение 1 суток и более, к которым выделенный штамм *P. aeruginosa* демонстрировал чувствительность по данным исследования *in vitro*, а режим дозирования лекарственного средства соответствовал рекомендуемому в инструкции по применению. В случае несоблюдения данных критериев либо в случае, если антибактериальной терапии не проводилась, она считалась неадекватной.

С целью выявления факторов, ассоциированных с повышенным риском колонизации или инфицирования чрезвычайно устойчивыми нозокомиальными штаммами *P. aeruginosa* у 159 пациентов (67 пациентов с чрезвычайно устойчивыми штаммами, 92 пациента со штаммами *P. aeruginosa*, не являющихся чрезвычайно устойчивыми) были изучены 28 факторов, связанных с особенностями госпитализаций, и проанализировано использование 17 групп антибактериальных лекарственных средств в предшествующие 6 месяцев и в текущую госпитализацию. Для установления факторов, связанных с повышенным риском колонизации или инфицирования множественно-устойчивыми штаммами *P. aeruginosa* у 76 пациентов (51 пациент с множественно-устойчивыми штаммами, 25 пациентов со штаммами *P. aeruginosa*, не являющихся множественно-устойчивыми) в первые 48 часов госпитализации был изучен 21 фактор, связанный с особенностями госпитализаций, и проанализировано использование 14 групп антибактериальных лекарственных средств в предшествующие 6 месяцев в условиях больничных организаций здравоохранения.

Для определения чувствительности *P. aeruginosa* к антибактериальным лекарственным средствам было взято 159 нозокомиальных штамма *P. aeruginosa* и 76 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в первые 48 часов госпитализации. Для всех штаммов *P. aeruginosa* чувствительность к антибиотикам (цефтазидим, цiproфлоксацин, гентамицин, амикацин, имипенем, меропенем) определялась диск-диффузионным методом. Чувствительность к полимиксинам определялась с помощью автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 Compact® (Biomerieux, Франция). Для штаммов *P. aeruginosa*, нечувствительных к тестируемым карбапенемам (имипенему, меропенему), проводилась детекция продукции металло-бета-лактамаз фенотипическим методом «двойных дисков» с

ЭДТА. В случае фенотипической детекции продукции металло-бета-лактамаз у данных штаммов определялась чувствительность к 18 антибиотикам методом двойных серийных микроразведений в агаре, а также осуществлялась детекция генов металло-бета-лактамаз VIM, IMP и NDM групп методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с использованием реагентов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» (Российская Федерация).

Определение чувствительности и интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями и критериями The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2012). Умеренно устойчивые и устойчивые штаммы объединялись в категорию устойчивых. Множественная устойчивость (MDR – multidrug-resistant) определялась как нечувствительность *P. aeruginosa* к одному и более антибиотикам в трех и более группах антибактериальных средств. Чрезвычайная устойчивость (XDR – extensively drug-resistant) определялась как нечувствительность *P. aeruginosa* абсолютно ко всем исследуемым препаратам либо ко всем исследуемым антимикробным препаратам, за исключением полимиксинов.

Обработка и анализ результатов исследования проводились статистическим пакетом программ SPSS v.19.0 (IBM Company, США). Использовались параметрические и непараметрические методы статистического анализа: для анализа качественных признаков – критерий хи-квадрат (χ^2) или точный критерий Фишера; количественных признаков – критерий t Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни. Оценка 30-дневной выживаемости у пациентов с клиническими формами инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, осуществлялась с использованием метода Каплан–Маера (лог-ранговый критерий). Оценка влияния антибактериальной терапии на исход заболевания, а также факторов, потенциально влияющих на вероятность инфицирования/колонизации штаммами *P. aeruginosa* с различным уровнем устойчивости к антибиотикам, проводилась с использованием методики отношения шансов. Результаты всех этапов исследования признавались статистически значимыми, если уровень статистической значимости p (значение ошибки 1-го рода) не превышал 0,05.

Результаты собственных исследований

Клинические особенности нозокомиальных инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*

В структуре нозокомиальных инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, преобладали инфекции нижних дыхательных путей – 45,7%. В 12,3% случаев зарегистрированы инфекции кровотока, в 12,3% – инфекции кожи и мягких тканей, в 11,1% – интраабдоминальные инфекции, в 9,9% – инфекции мочевыводящих путей, в 8,6% – инфекции костей и суставов. 30-дневная и общая летальность у пациентов с инфекциями, вызванными нозокомиальными

штаммами *P. aeruginosa*, составила 27,2% и 51,9%, у пациентов с колонизацией нозокомиальными штаммами *P. aeruginosa* – 1,3% и 3,8% ($p < 0,001$). Нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa*, вызывающие инфекцию, чаще выявлялись у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии по сравнению с другими отделениями (61,7% всех пациентов с инфекцией, $p < 0,001$), в то время как колонизация *P. aeruginosa* чаще отмечалась у пациентов отделений хирургического профиля (70,5% всех пациентов с колонизацией, $p < 0,001$).

При статистическом анализе не было выявлено достоверных различий в структуре ($p = 0,927$) и клинико-лабораторных проявлениях нозокомиальных инфекций, вызываемых чрезвычайно устойчивыми (XDR) и не чрезвычайно устойчивыми (nonXDR) штаммами *P. aeruginosa* (таблица 1). Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,748$), коморбидным заболеваниям ($p = 0,674$), тяжести состояния пациентов ($p = 0,365$).

Таблица 1 – Клинико-лабораторные проявления инфекций, вызванных нозокомиальными XDR и nonXDR штаммами *P. aeruginosa*

Показатель	XDR-группа (n=34)	nonXDR-группа (n=47)	p
Уровень сознания:			0,613
сохраненное	61,8%	61,7%	
заторможенность	8,8%	2,1%	
оглушение	2,9%	10,6%	
сопор	5,9%	4,3%	
кома I	8,8%	4,3%	
кома II	5,9%	6,4%	
кома III	2,9%	6,4%	
Медикаментозная седация	2,9%	4,3%	
Лихорадка, медиана (25–75 перцентили), °C	37,3°C (36,7–37,8°C)	37,2°C (36,8–38,0°C)	0,920
Интоксикационный синдром:			0,459
выраженный	47,1%	36,2%	
умеренный	52,9%	61,7%	
отсутствовал	0%	2,1%	
Количество лейкоцитов, медиана (25–75 перцентили), $\times 10^9$ /л	11,1 (8,5–16,3)	9,8 (7,0–13,0)	0,147
Гемоглобин, медиана (25–75 перцентили), г/л	91,5 (82,8–109,0)	98,0 (88,0–111,0)	0,215
Количество эритроцитов, медиана (25–75 перцентили), $\times 10^{12}$ /л	3,1 (2,8–3,9)	3,3 (3,0–3,9)	0,295
Количество тромбоцитов, медиана (25–75 перцентили), $\times 10^9$ /л	215,0 (114,5–310,3)	233,0 (131,0–356,0)	0,646

Летальный исход в группе пациентов с инфекциями, вызванными XDR штаммами *P. aeruginosa*, отмечался в 58,8% случаев, в группе пациентов, инфицированных nonXDR штаммами микроорганизма – в 46,8% (p=0,285).

Влияние антибактериальной терапии на исходы заболевания у пациентов с нозокомиальной инфекцией, вызванной *P. aeruginosa*. Результаты исследования свидетельствуют о том, что выделение XDR-штамма *P. aeruginosa* ассоциировано с высокой вероятностью назначения неадекватной эмпирической (ОШ 7,65, 95% ДИ 2,05–28,61; p=0,001) и этиотропной (ОШ 4,39, 95% ДИ 1,65–11,70; p=0,002) антибактериальной терапии. В случае неадекватной этиотропной терапии нозокомиальной синегнойной инфекции 30-дневная летальность составляет 58,7%, в случае адекватной этиотропной терапии – 22,9%. Неблагоприятный исход заболевания наблюдается статистически значимо чаще в случае неадекватной этиотропной терапии нозокомиальной синегнойной инфекции (ОШ 3,59, 95% ДИ 1,43–9,06; p=0,006; лог-ранговый критерий в анализе выживаемости Каплан–Маера $\chi^2=14,05$, p<0,001) и не зависит от адекватности эмпирической антибактериальной терапии (летальность 39,1% и 44,8% при адекватной и неадекватной эмпирической терапии, соответственно, ОШ 1,6, 95% ДИ 0,60–4,24; p=0,342).

Установлено, что использование цефалоспоринов III поколения с антисинегнойной активностью в качестве компонента этиотропной антибактериальной терапии достоверно увеличивало вероятность благоприятного клинического исхода заболевания (ОШ 2,83, 95% ДИ 1,07–7,49), что не отмечалось для других групп антимикробных лекарственных средств.

Клинически значимые факторы риска инфицирования/колонизации нозокомиальными чрезвычайно устойчивыми штаммами *P. aeruginosa*. В качестве факторов риска инфицирования и/или колонизации чрезвычайно устойчивыми штаммами *P. aeruginosa* установлены: повторное выделение штамма синегнойной палочки у одного и того же пациента в текущую госпитализацию (ОШ 2,45, 95% ДИ 1,2–5,0; $\chi^2=6,19$, p=0,013), применение в ближайшие 6 месяцев до выделения штамма *P. aeruginosa* цефалоспоринов IV поколения (ОШ 11,87, 95% ДИ 2,57–54,84; $\chi^2=10,1$, p=0,001) и метронидазола (ОШ 3,42, 95% ДИ 1,42–8,20; $\chi^2=8,12$, p=0,004), а также антибактериальная терапия эртапенемом в ближайшие 30 дней до инфицирования/колонизации *P. aeruginosa* в текущую госпитализацию (ОШ 10,62, 95% ДИ 1,27–88,50; $\chi^2=7,11$, p=0,008).

Наличие в анамнезе у пациента до момента микробиологического исследования факта пребывания в ОРИТ, предшествующих госпитализаций в ближайшие 6 месяцев и системной антибактериальной терапии, перевода из других больничных организаций здравоохранения, коморбидные состояния, инструментально-диагностические манипуляции и применение других

антибактериальных лекарственных средств в предшествующие 6 месяцев и текущую госпитализацию статистически значимо не повышали вероятность колонизации/инфицирования нозокомиальным чрезвычайно устойчивым штаммом *P. aeruginosa*.

Особенности чувствительности нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* к антибактериальным лекарственным средствам. Множественная устойчивость к антибактериальным лекарственным средствам (MDR) отмечалась у 83,0% нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, чрезвычайная устойчивость (XDR) – у 40,2% штаммов. 3 штамма *P. aeruginosa* (1,9%) являлись нечувствительными ко всем тестируемым антибиотикам. Из исследованных антибактериальных лекарственных средств наибольшей активностью обладали полимиксины В/Е, цефтазидим, меропенем и имипенем, к которым были чувствительны 98,1%, 35,2%, 32,7% и 21,4% исследованных штаммов, соответственно (рисунок 1).

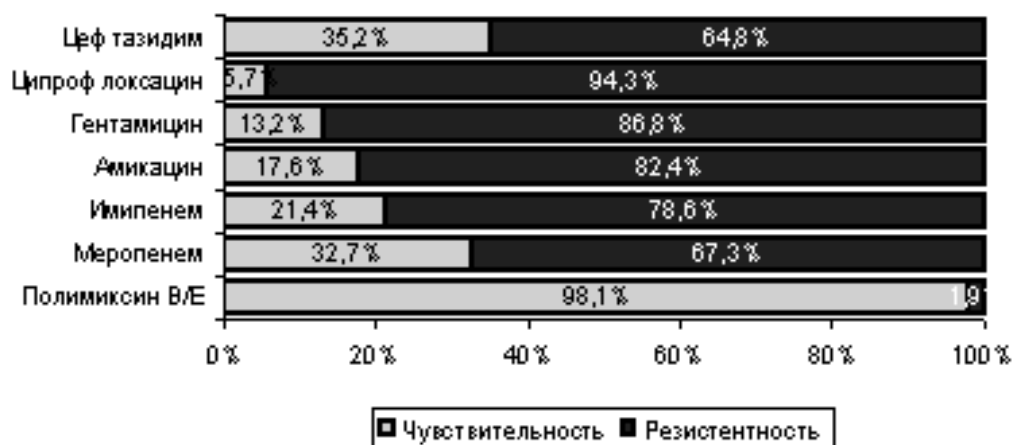


Рисунок 1 – Чувствительность нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам (n=159)

Активность ципрофлоксацина, гентамицина и амикацина была сохранена в отношении только 5,7%, 13,2% и 17,6% нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, соответственно.

Выявлено 24 фенотипа антибиотикорезистентности штаммов *P. aeruginosa*, из которых преобладающим являлись XDR штаммы (40,2%), чувствительные только к полимиксинам; другими распространенными фенотипами были штаммы *P. aeruginosa*, чувствительные только к цефтазидиму и полимиксинам (13,8%), чувствительные к имипенему, меропенему и полимиксинам (7,5%) и штаммы, чувствительные к цефтазидиму, имипенему, меропенему и полимиксинам (6,4%).

Продукция металло-бета-лактамаз выявлена у 24 нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* (35,8% всех XDR штаммов, 22,4% карбапенем-нечувствительных штаммов). Данные штаммы являлись устойчивыми ко всем

антибиотикам, за исключением полимиксинов (чувствительны 87,5% штаммов) и азтреонама (чувствительны 11,8% штаммов). Три нозокомиальных штамма *P. aeruginosa*, продуцирующих металло-бета-лактамазы, были панрезистентными, т. е. нечувствительными ко всем 18 тестируемым антибиотикам.

Клинические особенности инфекций, вызываемых *P. aeruginosa* в первые 48 часов госпитализации

В структуре инфекций, вызванных *P. aeruginosa* в первые 48 часов госпитализации, преобладали инфекции кожи и мягких тканей – 38,7%, инфекции мочевыводящих путей – 32,3%, инфекции костей и суставов – 22,6%. Большинство пациентов находились в отделениях хирургического профиля (93,6%). Неблагоприятный исход заболевания отмечался в 3,2% случаев.

При статистическом анализе выявлено, что MDR штаммы *P. aeruginosa* в первые 48 часов госпитализации достоверно реже выявлялись в случае инфекций мочевыводящих путей (15,0% и 63,6% соответственно, $p=0,016$), в то время как для других клинических форм инфекции статистически значимых отличий в частоте выявления MDR и nonMDR штаммов микроорганизма не обнаружено ($p>0,05$). У пациентов с инфекциями, вызванными nonMDR штаммами *P. aeruginosa* в первые 48 часов госпитализации, был более высокий уровень гемоглобина (медиана 140,0 г/л, 25–75 перцентили 129,0–152,0 г/л в сравнении со 116,0 г/л, 25–75 перцентили 96,8–129,5 г/л для nonMDR- и MDR- групп, соответственно, $p=0,002$), а клиническая форма инфекции чаще характеризовалась легким течением ($p=0,023$). Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,855$) и коморбидным состояниям ($p=0,183$).

Клинически значимые факторы риска инфицирования/колонизации множественно-устойчивыми штаммами *P. aeruginosa* в первые 48 часов госпитализации. Факторами риска, ассоциированными с выделением MDR штаммов *P. aeruginosa* в первые 48 часов госпитализации, являлись: наличие анемии (ОШ 8,21, 95% ДИ 1,01–66,86; $\chi^2=5,156$, $p=0,023$), предшествующих госпитализаций (ОШ 4,14, 95% ДИ 1,49–11,48; $\chi^2=7,860$, $p=0,005$) и системной антибактериальной терапии (ОШ 3,65, 95% ДИ 1,32–10,07; $\chi^2=6,521$, $p=0,011$) в ближайшие 6 месяцев, применение в анамнезе цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности (ОШ 3,38, 95% ДИ 1,15–9,89; $\chi^2=5,171$, $p=0,027$). Достоверное повышение риска инфицирования и колонизации MDR штаммами *P. aeruginosa* пациентов, у которых в ближайшем анамнезе имелись госпитализации в больничные организации здравоохранения и предшествующая антибактериальная терапия, может указывать на связь данных штаммов с предшествующим оказанием медицинской помощи.

Особенности антибиотикочувствительности штаммов *P. aeruginosa*, выделяемых в первые 48 часов госпитализации. Множественная устойчивость к антибиотикам отмечалась у 61,7% штаммов *P. aeruginosa*,

выделенных в первые 48 часов госпитализации, чрезвычайная устойчивость – у 28,9% штаммов. Наиболее активными антибиотиками являлись полимиксины В/Е (100,0%), меропенем (59,2%), имипенем (51,3%), цефтазидим (44,7%). К ципрофлоксацину были чувствительны лишь 11,8% штаммов, к гентамицину – 19,7%, к амикацину – 22,4%.

Выявлено 18 фенотипов антибиотикорезистентности возбудителя, наиболее частым из которых являлись чрезвычайно устойчивые штаммы, чувствительные только к полимиксинам (28,9%), а также штаммы, чувствительные к имипенему, меропенему и полимиксинам (14,5%) и штаммы, чувствительные к цефтазидиму, имипенему, меропенему и полимиксинам (13,2%). У 11 штаммов (14,5%) *P. aeruginosa*, выделенных в первые 48 часов госпитализации, выявлена продукция металло-бета-лактамаз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Инфицирование чрезвычайно устойчивым штаммом *P. aeruginosa* не является непосредственным предиктором неблагоприятного клинического исхода (летальность 58,8% против 46,8% в случае инфекций, вызванных XDR- и nonXDR-штаммами *P. aeruginosa*). Однако чрезвычайная устойчивость статистически значимо влияет на вероятность назначения неадекватной эмпирической (ОШ 7,65, 95% ДИ 2,05–28,61) и этиотропной (ОШ 4,39, 95% ДИ 1,65–11,70) антибактериальной терапии.

Неадекватная этиотропная терапия существенно увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания (ОШ 3,59, 95% ДИ 1,43–9,06; лог-ранговый критерий Каплан–Маера $\chi^2=14,05$), в то время как неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия статистически значимо не влияет на исход инфекций, вызываемых *P. aeruginosa* (ОШ 1,6, 95% ДИ 0,60–4,24) [4, 9].

2. В структуре нозокомиальных инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*, в больничных организациях здравоохранения г. Минска преобладают инфекции нижних дыхательных путей (45,7%), а также инфекции кровотока (12,3%) и инфекции кожи и мягких тканей (12,3%). В случае госпитализации в ОРИТ достоверно чаще преобладают инфекции, вызываемые синегнойной палочкой, в то время как в хирургических отделениях достоверно чаще встречаются случаи колонизации данным микроорганизмом. Достоверные различия по локализации инфекционного процесса и особенностям его клинического течения между пациентами с инфекциями, вызванными чрезвычайно устойчивыми и не чрезвычайно устойчивыми штаммами *P. aeruginosa*, отсутствуют, что не позволяет использовать данные критерии в выборе антимикробной терапии [1, 9].

3. Полимиксины являются наиболее эффективной группой антибиотиков в отношении нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa*, резистентность к данной группе препаратов не превышает 1,9%. Другими антибиотиками, обладающими наибольшей клинической эффективностью, являются цефтазидим (чувствительны 35,2% изолятов) и карбапенемы с антисинегнойной активностью (меропенем – чувствительны 32,7% и имипенем – чувствительны 21,4%). Аминогликозиды и фторхинолоны не целесообразно использовать в качестве эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальной инфекции, вызванной синегнойной палочкой, из-за крайне высокого уровня приобретенной антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* к данным препаратам [3, 5, 6, 8, 14, 24].

4. Фенотипы антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* характеризуются значительной гетерогенностью, однако преобладающим фенотипом антибиотикорезистентности является чрезвычайно устойчивый фенотип (40,2% всех исследованных штаммов), при котором единственно эффективными антибактериальными лекарственными средствами являются полимиксины. Продукция металло-бета-лактамаз обуславливает чрезвычайную резистентность и панрезистентность нозокомиальных штаммов синегнойной палочки к антибактериальным лекарственным средствам и определяется у 35,8% штаммов *P. aeruginosa* с чрезвычайно устойчивым фенотипом. В то же время в 13,9% случаев обнаружен фенотип антибиотикорезистентности, сохраняющий чувствительность к цефалоспорином III поколения с антисинегнойной активностью при резистентности к карбапенемам, при этом назначение цефалоспоринов III поколения с антисинегнойной активностью в этиотропной антибактериальной терапии было статистически значимо ассоциировано с более высокой вероятностью благоприятного клинического исхода заболевания (ОШ 2,83, 95% ДИ 1,07–7,49) [2, 5, 12, 16, 17, 19].

5. Установлены факторы риска инфицирования и колонизации чрезвычайно устойчивыми штаммами *P. aeruginosa*: повторное выделение штамма синегнойной палочки у одного и того же пациента в текущую госпитализацию (ОШ 2,45, 95% ДИ 1,2–5,0), применение в ближайшие 6 месяцев до выделения штамма *P. aeruginosa* в больничных организациях здравоохранения цефалоспоринов IV поколения (ОШ 11,87, 95% ДИ 2,57–54,84) и метронидазола (ОШ 3,42, 95% ДИ 1,42–8,20), антибактериальная терапия эртапенемом в ближайшие 30 дней текущей госпитализации до инфицирования / колонизации синегнойной палочкой (ОШ 10,62, 95% ДИ 1,27–88,50) [7, 11, 21, 22, 23].

6. Выявлена значительная распространенность (61,7%) выделения множественно-устойчивых штаммов синегнойной палочки у пациентов хирургических отделений больничных организаций здравоохранения в первые

48 часов госпитализации и определены клинически наиболее эффективные антибиотики для эмпирической терапии вызываемых ими инфекций (цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью, антисинегнойные карбапенемы, полимиксины). Установлены факторы риска инфицирования и колонизации множественно-устойчивыми штаммами *P.aeruginosa* в первые 48 часов госпитализации: наличие анемии (ОШ 8,21, 95% ДИ 1,01–66,86), предшествующих госпитализаций (ОШ 4,14, 95% ДИ 1,49–11,48) и системной антибактериальной терапии (ОШ 3,65, 95% ДИ 1,32–10,07) в ближайшие 6 месяцев, применение в анамнезе цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности (ОШ 3,38, 95% ДИ 1,15–9,89), что может указывать на связь данных штаммов с предшествующим оказанием медицинской помощи [10, 13, 15, 18, 20].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Препаратами выбора для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных синегнойной палочкой, следует считать цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон) и антисинегнойные карбапенемы (дорипенем, меропенем, имипенем) [6, 8, 16, 24].

2. При наличии факторов риска инфицирования чрезвычайно устойчивым штаммом синегнойной палочки (повторное выделение штамма синегнойной палочки у одного и того же пациента в текущую госпитализацию, применение в ближайшие 6 месяцев до выделения штамма *P. aeruginosa* в больничных организациях здравоохранения цефалоспоринов IV поколения и метронидазола), препаратом выбора для эмпирической антибактериальной терапии является колистин в сочетании с цефалоспорином III поколения с антисинегнойной активностью или антисинегнойным карбапенемом [3, 6, 8, 14, 16, 21, 24].

3. Следует избегать применения цефалоспоринов IV поколения, фторхинолонов, аминогликозидов в качестве эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальной инфекции, вызванной *P. aeruginosa* [6, 8, 16].

4. Необходимо учитывать наличие у пациента факторов риска выделения множественно-устойчивых штаммов синегнойной палочки (наличие анемии, использования в анамнезе цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности, госпитализаций и антибактериальной терапии в ближайшие 6 месяцев перед текущей госпитализацией) уже в первые 48 часов госпитализации для выбора адекватной эмпирической антибактериальной терапии (цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью, карбапенемы с антисинегнойной активностью) [10].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Соловей, Н.В. Нозокомиальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, в отделениях реанимации и интенсивной терапии / Н.В. Соловей // *ARS Medica*. – 2010. – № 14. – С. 133–145.
2. Соловей, Н.В. Синегнойная палочка и механизмы ее устойчивости к антибактериальным препаратам: что известно на сегодня? / Н.В. Соловей, И.А. Карпов, Н.Н. Левшина // *ARS Medica*. – 2011. – № 12. – С. 81–90.
3. Соловей, Н.В. Терапия мультирезистентных грамотрицательных инфекций: ренессанс колистина / Н.В. Соловей, И.А. Карпов, Ю.Л. Горбич // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2012. – Т. 1, № 1. – С. 12–27.
4. Соловей, Н.В. Синегнойная бактериемия в многопрофильных стационарах г. Минска: проблема панрезистентности / Н.В. Соловей, И.А. Карпов, Н.Н. Левшина // *Здравоохранение*. – 2012. – № 6. – С. 17–22.
5. Проблема мультирезистентности синегнойной палочки в многопрофильных стационарах г. Минска / Н.В. Соловей, И.А. Карпов, О.И. Кречикова, Н.Н. Левшина // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2012. – Т. 1, № 3–4. – С. 43–55.
6. Карпов, И.А. Внутрибольничная инфекция: современное состояние проблемы (первая часть) / И.А. Карпов, Н.В. Соловей, Ю.Л. Горбич // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2013. – Т. 2, № 2. – С. 4–17.
7. Соловей, Н.В. Предикторы инфицирования чрезвычайно устойчивыми изолятами синегнойной палочки пациентов, госпитализированных в многопрофильные стационары / Н.В. Соловей, И.А. Карпов, Н.Н. Левшина // *Медицинский журнал*. – 2013. – № 2. – С. 107–110.
8. Соловей, Н.В. Инфекции, вызванные мультирезистентными изолятами синегнойной палочки: возможности антибактериальной терапии / Н.В. Соловей, И.А. Карпов // *ARS medica*. – 2013. – № 1. – С. 21–35.
9. Соловей, Н.В. Клинические особенности и исходы терапии внутрибольничных инфекций, вызываемых синегнойной палочкой с различным уровнем устойчивости к антибиотикам / Н.В. Соловей // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2013. – Т. 2, № 4. – С. 26–39.
10. Соловей, Н.В. Клиническое значение антибиотикорезистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделяемых в первые дни госпитализации пациента в больничные организации здравоохранения / Н.В.Соловей // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2014. – Т. 3, № 1. – С. 36–44.

Статьи в рецензируемых сборниках научных трудов конференций

11. Соловей, Н.В. Клинико-эпидемиологические факторы риска инфицирования чрезвычайно устойчивыми изолятами синегнойной палочки в многопрофильных стационарах г. Минска / Н.В. Соловей, И.А. Карпов // Сборник материалов II Республиканской научно-практической молодежной конференции «Декабрьские чтения. Инфекции в медицине – 2012» / Кафедра инфекционных болезней УО «Гомельский государственный медицинский университет» и ООО «Лаборатория интеллекта». – Минск: Белорусская наука, 2012. – С. 148–152.

12. Соловей, Н.В. Факторы риска инфицирования чрезмерно-резистентными штаммами синегнойной палочки в многопрофильных стационарах г. Минска / Н.В. Соловей, И.А. Карпов // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции / Гродненский гос. мед. ун-т; редкол.: В.А.Снежицкий [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – Т. 2. – С. 199–201.

13. Соловей, Н.В. Множественная устойчивость нозокомиальных изолятов синегнойной палочки к антибактериальным препаратам / Н.В. Соловей, И.А. Карпов // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции / Гродненский гос. мед. ун-т; редкол.: В.А.Снежицкий [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – Т. 2. – С. 201–203.

14. Соловей, Н.В. Микробиологическое обоснование адекватной эмпирической антибактериальной терапии инфекций, вызванных полирезистентной синегнойной палочкой / Н.В. Соловей, И.А. Карпов // Фундаментальная наука в современной медицине 2013: материалы научно-практической конференции молодых учёных / под ред. А.В. Сикорского, О.К. Кулаги, А.В. Стахейко, Т.В. Тереховой. – Минск: БГМУ, 2013. – С. 150–156.

15. Соловей, Н.В. Клинико-эпидемиологический анализ факторов риска инфицирования множественно устойчивыми грамотрицательными неферментирующими бактериями (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) в многопрофильных стационарах г. Минска / Н.В. Соловей, Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов // Теория и практика оценки рисков в медицине: материалы 30-й научно-методической конференции преподавателей медико-профилактического факультета БГМУ / под ред. А.Р. Аветисова. – Минск: БГМУ, 2013. – С. 35–38.

16. Превалирующие фенотипы антибиотикорезистентности нозокомиальных изолятов синегнойной палочки в стационарах Республики Беларусь / Н.В. Соловей, И.А. Карпов, О.И. Кречикова, Н.Н. Левшина // Инновации в медицине и фармации: материалы научно-практической интернет-конференции молодых ученых / Белорус. гос. мед. ун-т; редкол.: под ред.

А.В. Сикорского, О.К. Кулаги, Т.В. Тереховой. – Минск: БГМУ, 2013. – С. 79–86.

Тезисы докладов

17. Карпов, И.А. Инфекции кровотока, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, в многопрофильных стационарах г. Минска / И.А. Карпов, Н.В. Соловей // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед ун-т; редкол.: А.В.Сикорский [и др.]. – Минск: ГУ РНМБ, 2011. – Т. 1. – С. 19–20.

18. Соловей, Н.В. Проблема мультирезистентности синегнойной палочки в многопрофильных стационарах г. Минска (Республика Беларусь) / Н.В. Соловей, И.А. Карпов, О.И. Кречикова // Тезисы XIV Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной химиотерапии (23–25 мая 2012 г., г. Москва) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т. 14, № 2, Прил. 1. – С. 49–50.

19. Соловей, Н.В. Проблемы адекватного выбора антибактериальных препаратов для эмпирической и этиотропной терапии инфекций, вызванной множественно-устойчивыми изолятами синегнойной палочки / Н.В. Соловей, И.А. Карпов // I Съезд терапевтов Уральского федерального округа (4–5 декабря 2012 г., Екатеринбург) / А.И. Мартынов [и др.]. – М.: «Бионика Медиа», 2012. – С. 66.

20. Проблема мультирезистентности нозокомиальных изолятов синегнойной палочки в хирургических отделениях многопрофильных стационаров г. Минска / Н.В. Соловей, В.Я. Янушко, М.А. Панченко, О.И. Кречикова // Хирургия. Восточная Европа. – 2012. – № 4. – С. 153–154.

21. Соловей, Н.В. Обоснование применения парентеральной формы колистина для терапии чрезвычайно резистентной синегнойной инфекции / Н.В. Соловей // Актуальные проблемы современной медицины 2013: сборник тезисов докладов 67-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых / под ред. О.К. Кулаги, Е.В. Барковского. – Минск: БГМУ, 2013. – С. 749–750.

22. Salavei, M. Risk factors for acquisition of extensively drug-resistant nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections: a case-control study / M. Salavei, I. Karpov, O. Kretchikova // 23rd ECCMID Berlin, Germany, 27–30 Apr. 2013 [Electronic resource]. – Berlin, 2013. – Mode of access: https://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/material/?mid=7004. – Date of access: 30.12.2013.

23. Соловей, Н.В. Предикторы инфицирования чрезвычайно устойчивыми нозокомиальными изолятами синегнойной палочки: исследование случай – контроль / Н.В. Соловей, И.А.Карпов, О.И.Кречикова // Тезисы XV

Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной химиотерапии (22–24 мая 2013 г., г. Москва) / Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15, № 2, Прил. 1. – С. 40.

Инструкции по применению

24. Метод организации диагностики и лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* / Н.В. Соловей, И.А. Карпов. – Инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 04.10.2013, рег. № 096-0913. – Минск, 2013. – 12 с.

РЭЗІЮМЭ

Салавей Мікіта Уладзіміравіч

Тактыка рацыянальнай антыбактэрыяльнай тэрапіі інфекцый, выкліканых *Pseudomonas aeruginosa*

Ключавыя словы: *Pseudomonas aeruginosa*, назакаміяльныя інфекцыі, антыбактэрыяльная тэрапія, антыбіётыкарэзістэнтнасць, метала-бэта-лактамазы.

Мэта работы: распрацаваць сучасную рацыянальную тактыку антыбактэрыяльнай тэрапіі множна- і надзвычай устойлівых інфекцый, выкліканых *Pseudomonas aeruginosa*, на падставе вывучэння яе адчувальнасці да антыбіётыкаў, спектра і асаблівасцей клінічных формаў сінэргнай інфекцыі і фактараў рызыкі антыбіётыкарэзістэнтнасці.

Метады даследавання: эпідэміялагічны, клінічны, мікрабіялагічны, статыстычны.

Атрыманья вынікі і іх навізна. Сярод назакаміяльных штамаў *Pseudomonas aeruginosa* пераважае надзвычай ўстойлівы фенатып, у дачыненні да якога тэрапіяй выбару з'яўляюцца поліміксіны. Для множна-ўстойлівых штамаў *Pseudomonas aeruginosa* найбольшую клінічную актыўнасць захоўваюць цэфаласпарыны III пакалення і карбапенемы з антысінэргнай актыўнасцю.

Устаноўлены фактары рызыкі інфікавання/каланізацыі надзвычай устойлівымі штамамі *Pseudomonas aeruginosa*: паўторнае вылучэнне *Pseudomonas aeruginosa* ў аднаго і таго ж пацыента ў бягучую шпіталізацыю, прымяненне ў наступныя 6 месяцаў цэфаласпарынаў IV пакалення і метранідазола, антыбактэрыяльная тэрапія эртапенемам ў наступныя 30 дзён.

Выяўлена значная распаўсюджанасць множна-ўстойлівых штамаў *Pseudomonas aeruginosa* ў пацыентаў хірургічных аддзяленняў у першыя 48 гадзін шпіталізацыі з наяўнасцю наступных фактараў рызыкі: анемія, папярэднія шпіталізацыі і антыбактэрыяльная тэрапія ў наступныя 6 месяцаў, прымяненне цэфаласпарынаў III пакалення без антысінэргнай актыўнасці.

Распрацаваны рэкамендацыі па тактыцы антыбактэрыяльнай тэрапіі пацыентаў з сінэргнай інфекцыяй.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманья вынікі могуць быць выкарыстаны пры прызначэнні антыбактэрыяльнай тэрапіі пацыентам з інфекцыямі, выкліканымі рэзістэнтнымі штамамі *Pseudomonas aeruginosa*.

Галіна ўжывання: інфекцыйныя хваробы, хірургія, рэаніматалогія, эпідэміялогія.

РЕЗЮМЕ

Соловей Никита Владимирович

Тактика рациональной антибактериальной терапии инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, нозокомиальные инфекции, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, металло-бета-лактамазы.

Цель работы: разработать современную рациональную тактику антибактериальной терапии множественно- и чрезвычайно устойчивых инфекций, вызываемых *Pseudomonas aeruginosa*, на основании изучения ее чувствительности к антибиотикам, спектра и особенностей клинических форм синегнойной инфекции и факторов риска антибиотикорезистентности.

Методы исследования: эпидемиологический, клинический, микробиологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна. Среди нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* превалирует чрезвычайно устойчивый фенотип, в отношении которого терапией выбора являются полимиксины. Для множественно-устойчивых штаммов *Pseudomonas aeruginosa* наибольшую клиническую эффективность сохраняют цефалоспорины III поколения и карбапенемы с антисинегнойной активностью.

Установлены факторы риска инфицирования/колонизации чрезвычайно устойчивыми штаммами *Pseudomonas aeruginosa*: повторное выделение *Pseudomonas aeruginosa* у одного и того же пациента в текущую госпитализацию, применение в ближайшие 6 месяцев цефалоспоринов IV поколения и метронидазола, антибактериальная терапия эртапенемом в ближайшие 30 дней.

Выявлена значительная распространенность множественно-устойчивых штаммов *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов хирургических отделений в первые 48 часов госпитализации с наличием следующих факторов риска: анемия, предшествующие госпитализации и антибактериальная терапия в ближайшие 6 месяцев, применение цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности.

Разработаны рекомендации по тактике антибактериальной терапии пациентов с синегнойной инфекцией.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы при назначении антибактериальной терапии пациентам с инфекциями, вызванными резистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*.

Область применения: инфекционные болезни, хирургия, реаниматология, эпидемиология.

SUMMARY

Solovey Nikita Vladimirovich
Strategy of rational antibiotic therapy of infections
caused by *Pseudomonas aeruginosa*

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, nosocomial infections, antibiotic therapy, antibiotic resistance, metallo-beta-lactamase.

Objective: to develop a rational modern antimicrobial therapy of multidrug and extensively drug resistant infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* based on a study of its susceptibility to antibiotics, spectrum of clinical features forms of pseudomonas infection and risk factors of antibiotic resistance.

Methods used in the study: epidemiological, clinical, microbiological, statistical.

Results and their novelty. Among nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* strains extensively-drug resistant phenotype prevails in respect of which the treatment of choice are polymyxins. For multidrug resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* cephalosporins III generation and carbapenems with pseudomonas activity maintain the greatest clinical efficacy.

Established risk factors for infection / colonization by extensively-drug resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*: repetitive isolation of *Pseudomonas aeruginosa* in the same patient in the current hospitalization, the use in the next 6 months 4th generation cephalosporins and metronidazole and antimicrobial therapy with ertapenem in the previous 30 days.

It was revealed a significant prevalence of multidrug resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* in surgical units patients in the first 48 hours of hospitalization with the presence of the following risk factors: anemia, previous hospitalizations and antimicrobial therapy in previous 6 months, the use of 3^d generation cephalosporins without antipseudomonas activity.

The guidelines for antibacterial therapy approaches in patients with infections, caused by *Pseudomonas aeruginosa* resistant to antibiotics were designed.

Recommendation for use: the results can be used in the appointment of antibiotic therapy in patients with infections caused by resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*.

Application area: infectious diseases, surgery, critical care medicine, epidemiology.

Подписано в печать 08.05.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,41. Тираж 60 экз. Заказ 244.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.