

УДК [616.24-002-06:616-001]-07

Нозокомиальная пневмония у травматологических больных: результаты проспективного наблюдательного исследования

А.С. Жданюк¹, О.У. Стецюк², О.В. Сивая², И.В. Гудков², О.И. Кречикова²¹ Клиническая больница скорой медицинской помощи, Смоленск, Россия² НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Цель. Проспективное изучение особенностей течения и факторов риска неблагоприятного исхода, этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей *нозокомиальной пневмонии* (НП) у травматологических больных; анализ проводимой *антибактериальной терапии* (АБТ) у пациентов с черепно-мозговой и скелетной травмой.

Материал и методы. Проспективное наблюдательное исследование у 96 пациентов с черепно-мозговой или скелетной травмой с НП, подтвержденной клинически и рентгенологически, при оценке ≥ 5 баллов по *клинической шкале оценки инфекции легких* (CPIS).

Результаты. В этиологии НП у травматологических больных основное значение имели ассоциации микроорганизмов, включавшие *S. aureus*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и *P. aeruginosa* с резистентностью к различным классам антибиотиков. Наибольшую активность против грамотрицательных бактерий сохраняли карбапенемы и цефоперазон/сульбактам, а в отношении метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA) – ванкомицин, линезолид и ко-тримоксазол. Селекции резистентных возбудителей способствовало применение у большинства больных (74%) антибиотиков до возникновения у них НП. У 43,8% пациентов при выявлении НП была отмечена несвоевременная смена проводимой АБТ или позднее назначение антибиотиков. Стартовая эмпирическая АБТ была оце-

нена как адекватная только у 10,4% пациентов. Летальность у больных с неадекватной стартовой АБТ была достоверно выше, чем у пациентов с адекватной терапией (62,3% vs 10%, $p=0,004$). Летальность пациентов, которым назначались карбапенемы, была достоверно ($p=0,039$) ниже, чем при использовании других режимов АБТ.

Выводы. Практика ведения травматологических больных с НП в стационаре радикально отличается от принятой в мире современной стратегии лечения серьезных инфекций. На основании этиологической структуры и профиля резистентности возбудителей НП, полученных в нашем исследовании, в качестве препаратов для стартовой эмпирической терапии можно рекомендовать комбинации «карбапенем ± линезолид или ванкомицин» или «цефоперазон/сульбактам ± линезолид или ванкомицин» с последующей деэскалацией АБТ по результатам микробиологического исследования. В стационаре следует внедрить стандартизированный клинический протокол ведения пациентов со скелетной и черепно-мозговой травмой и НП с целью улучшения клинических и экономических результатов лечения больных.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, травма, факторы риска, возбудители, резистентность, антибактериальная терапия.

Контактный адрес:
Ольга Ульяновна Стецюк
Эл. почта: Olga.Stetsiouk@antibiotic.ru

Hospital-Acquired Pneumonia in Trauma Patients: Results of Prospective Observational Study

A.S. Zhdanyuk¹, O.U. Stetsiouk², O.V. Sivaya², I.V. Gudkov², O.I. Krechikova²

¹ Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Smolensk, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Objective. To study prospectively clinical course of *hospital-acquired pneumonia* (HAP), mortality, and risk factors for poor outcome as well as etiology and antibiotic resistance of HAP in trauma patients; to assess antimicrobial therapy in patients with head trauma and orthopedic trauma in Smolensk Clinical Hospital of Emergency Medical Care.

Materials and Methods. A prospective observational study in 96 patients with head trauma or orthopedic trauma and concurrent HAP, confirmed by clinical examination, chest X-ray, and *Clinical Pulmonary Infection Scale* (CPIIS) score of ≥ 5 .

Results. HAP in trauma patients was mainly caused by microbial associations including *S. aureus*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli* and *P. aeruginosa* with multi-drug resistance. The most active antimicrobials against Gram-negative bacteria were carbapenems and cefoperazone/sulbactam; and against *methicillin-resistant S. aureus* (MRSA) – vancomycin, linezolid, and co-trimoxazole. Selection of resistance was facilitated by the use of antibiotics in most patients (74%) before development of HAP. Antimicrobial agents were not changed or not initiated in a timely manner after development of HAP in 43.8% of patients. Initial empiric antimicrobial therapy was consid-

ered as appropriate in 10.4% of patients only. Mortality rate was significantly higher in patients who received inappropriate initial antimicrobial therapy than that with adequate treatment (62.3% vs 10%, $p=0.004$). Mortality in patients treated with carbapenems was significantly lower ($p=0.039$) compared to patients who received other antimicrobial regimens.

Conclusions. The real practice of the management of trauma patients with HAP in our hospital appeared to be very different from the current treatment strategy for serious infections accepted worldwide. Based on the data on prevalent nosocomial pathogens causing HAP in trauma patients and their antibiotic resistance patterns, the following antimicrobial combinations “carbapenem \pm linezolid or vancomycin” or “cefoperazone/sulbactam \pm linezolid or vancomycin” may be recommended as an appropriate initial therapy with subsequent de-escalation based on culture results. Hospital guidelines for the management of patients with head or orthopedic trauma and concurrent HAP should be developed and implemented in order to improve clinical and healthcare outcomes.

Key words: hospital-acquired pneumonia, trauma, risk factors, pathogens, resistance, antimicrobial therapy.

Введение

Проблема травматизма остается одной из самых значимых медико-социальных проблем в Российской Федерации, связанных с высокой смертностью и инвалидностью трудоспособного населения. В структуре заболеваемости населения травмы находятся на втором месте после заболеваний органов дыхания, а в структуре смертности травмы устойчиво занимают второе-третье ранговое место, уступая только болезням органов кровообращения и конкурируя с онкологическими заболеваниями. Основной проблемой является высокий уровень травматизма, смертности и инвалидности от травматизма среди трудоспособного населения, удельный вес которого среди травмированных составляет 60–65%. Кроме того, в структуре смертности лиц трудоспособного возраста травмы и отравления прочно удерживают первое место и составляют 40% [1, 2].

Одним из наиболее серьезных осложнений у травматологических больных, значительно повышающих риск летального исхода, увеличивающих

длительность и стоимость стационарного лечения, является *нозокомиальная пневмония* (НП) [3]. НП – это заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме свежих очагово-инfiltrативных изменений в легких спустя 48 часов и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими ее инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или бронхиальная секреция, лейкоцитоз и пр.) при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар [4].

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

ности лечебной тактики [5–7]. При этом в 33–70% случаев летальные исходы непосредственно связаны с НП [3, 8]. Особенно остро проблема НП стоит в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где НП составляет почти половину случаев всех НИ [5].

Проблема НП интенсивно изучается как у нас в стране, так и за рубежом. Однако основная масса исследований посвящена проблеме профилактики, диагностики и тактики терапии НП у пациентов ОРИТ, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [5], а также НП у хирургических больных [6]. Экстраполяция данных, полученных у этих категорий пациентов, в отношении травматологических больных не всегда допустима. В то же время исследований по особенностям течения НП у пациентов с черепно-мозговой и скелетной травмами (в частности у больных, не нуждающихся в ИВЛ и находящихся не в ОРИТ) проведено крайне мало, а результаты их нередко противоречат друг другу.

С учетом всего вышеизложенного было проведено проспективное наблюдательное исследование особенностей течения и факторов риска неблагоприятного исхода, этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей НП у травматологических больных, а также выполнена экспертная оценка проводимой АБТ у пациентов с черепно-мозговой и скелетной травмой в Клинической больнице скорой медицинской помощи (КБСМП) Смоленска.

Материал и методы исследования

В данное проспективное наблюдательное исследование включались пациенты, удовлетворяющие следующим критериям: 1) госпитализация в течение более 48 ч с черепно-мозговой или скелетной травмой в травматологическое отделение (ТО), нейрохирургическое отделение (НХО) или в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) КБСМП г. Смоленска; 2) наличие клинических признаков пневмонии; 3) наличие рентгенологически подтвержденной пневмонии; 4) оценка ≥ 5 баллов по клинической шкале оценки инфекции легких (CPIS – Clinical Pulmonary Infection Score) [9].

Пациенту выполнялось стандартное, принятое в стационаре клинико-диагностическое обследование и терапия. Клиническая оценка состояния пациента проводилась врачом-исследователем при включении больного в исследование (Визит 1), на 14–21-й день наблюдения (Визит 2) и по окончании периода наблюдения – 28–30-й день (Визит 3), либо при прекращении наблюдения по той или иной причине. Все данные регистрировались в специально разработанной индивидуальной регис-

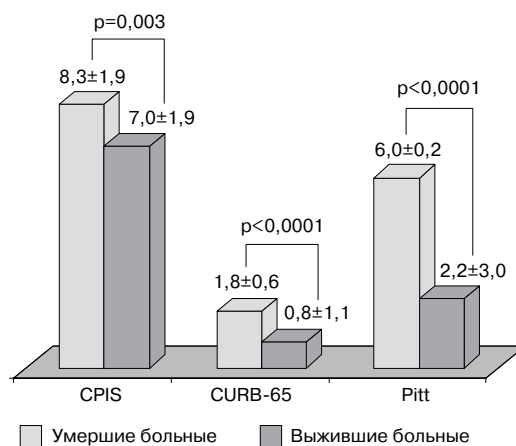


Рис. 1. Тяжесть НП, оцененная по шкалам CPIS, CURB-65 и Pitt, в группах выживших и умерших пациентов.

трационной карте пациента (ИРК). Для объективизации оценки тяжести и исхода НП у пациентов с травмами применялась CPIS [9], шкала оценки бактериемии (Pitt) [10] и шкала предположительной оценки исхода пневмонии (CURB-65) [11].

Микробиологические исследования проводились с использованием стандартных общепринятых методов в лаборатории НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск). Материалом для исследования служили эндотрахеальный аспират, мокрота, плевральная жидкость, бронхоальвеолярный лаваж, кровь и секционный материал. Определение чувствительности выделенных возбудителей выполняли в соответствии с МУК 4.2.1890-04 [12]. Статистический анализ полученных результатов проводился в системе статистического анализа SAS (программный пакет SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows 98). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона-Манна-Уитни, а качественных переменных – с помощью критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера.

Результаты исследования

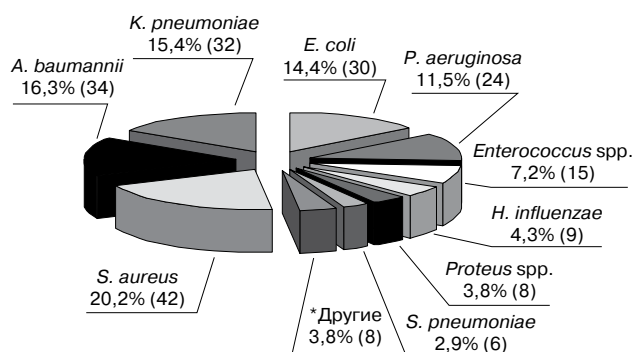
В проспективное исследование «НОТА-2» было включено 96 пациентов с травмами и НП. Для выявления факторов риска летального исхода пациенты были разделены на две группы: 1-я – пациенты с летальным исходом (n=42, 43,7%) и 2-я – выжившие (n=54, 56,3%). Средний возраст пациентов составил 53,9 ± 16,3 (22–88) лет и был практически одинаковым в обеих группах: 53,6 ± 17,6 (22–88) в 1-й группе и 54,0 ± 15,5 (25–81) во 2-й группе (p=0,91). Среди пациентов с травмой и НП преоб-

Таблица 1. Летальность пациентов с НП при наличии или отсутствии факторов риска

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

Таблица 2. Летальность пациентов с НП в зависимости от основного диагноза

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



* *Morganella morganii* – 1,4% (3), неферментирующие грамотрицательные палочки – 0,5% (1), *Enterobacter* spp. – 1,4% (3), *Serratia marcescens* – 0,5% (1)

Рис. 2. Возбудители НП у травматологических больных.

ладали мужчины (n=74, 77,1%); женщин было 22 (22,9%). Частота летальных исходов у пациентов мужского пола составила 44,6% (33/74), у женщин – 36,4% (8/22), p = 0,49. Летальность была достоверно выше у пациентов НХО (34 летальных

исхода среди 53 пациентов; 64%), чем у больных в ТО (7/43 – 16%), p<0,0001.

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

Было установлено, что в группе умерших пациентов тяжесть НП, оцененная по шкалам CPIS, CURB-65 и Pitt, была достоверно выше, чем в группе выживших больных (рис. 1). Из представленных результатов следует, что получение по указанным шкалам более высокого балла является прогностически неблагоприятным признаком у больных с травмами и НП.

Анализ факторов риска летального исхода у пациентов с НП показал, что ключевыми из них являются нарушение сознания, черепно-мозговая травма (ЧМТ), лечение в ОРИТ, проведение ИВЛ и эндотрахеальный наркоз. Кроме того, риск неблагоприятного исхода НП был выше при наличии таких

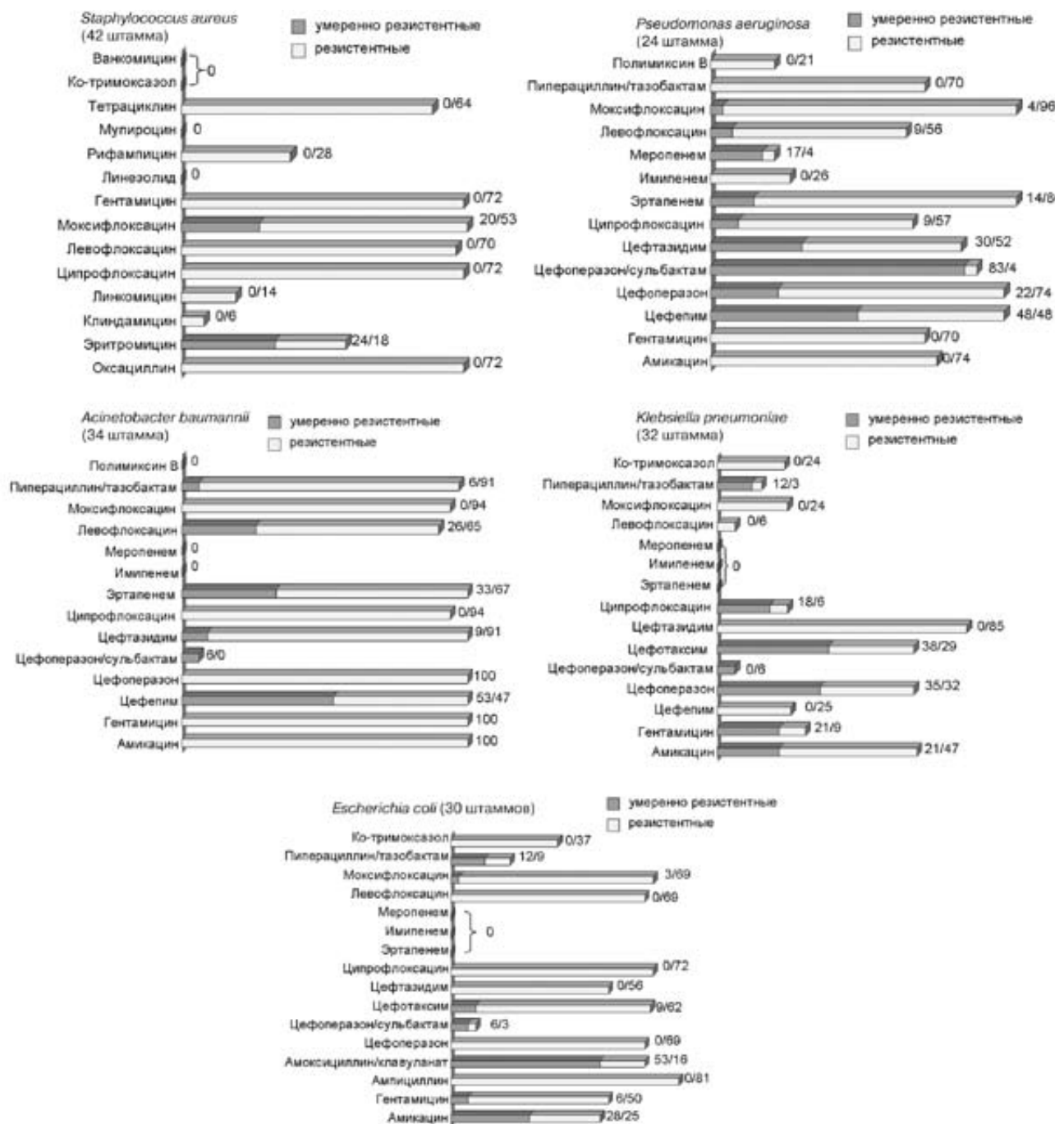


Рис. 3. Резистентность к АБП основных возбудителей НП у травматологических больных (в %).

факторов, как применение седативных, снотворных препаратов, предшествующая *антибактериальная терапия* (АБТ), перенесенные операции во время данной госпитализации. Летальность у пациентов с перечисленными факторами риска была в 2–41 раз выше, чем при их отсутствии, различия были статистически достоверными ($p < 0,0001$) (табл. 1). Травма грудной клетки, возраст старше 65 лет,

курение не влияли на летальность пациентов с НП в данном исследовании.

При изучении летальности у пациентов с НП и различными основными диагнозами оказалось, что наиболее неблагоприятным является сочетание ушиба головного мозга, внутричерепного кровоизлияния и НП. Летальность в группе пациентов с данными диагнозами составила 63,6%, в то

время как в группе с другими основными диагнозами летальность составила 21,7%, указанные различия носили статистически значимый характер ($p < 0,0001$) (табл. 2). Летальность пациентов с НП при наличии или отсутствии других травматологических диагнозов достоверно не отличались.

В группе умерших пациентов с НП средний уровень лейкоцитов и нейтрофилов был выше ($13,3 \times 10^9/\text{л}$ и 14,6% соответственно), чем в группе выживших пациентов ($11,3 \times 10^9/\text{л}$ и 5,4% соответственно). Статистически достоверные различия при сравнении двух групп были получены в отношении нейтрофилов ($p = 0,0003$). По данным биохимических показателей, чаще погибали пациенты с более выраженными нарушениями со стороны печени и почек. Так, у умерших пациентов средний уровень активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) составил 93,9 и 137,2 МЕ/л, в группе выживших – 53,4 и 84,5 МЕ/л, соответственно, при этом указанные изменения носили статистически достоверный характер ($p = 0,03$ и $p = 0,009$). Средний уровень мочевины в группе умерших и выздоровевших пациентов выходил за пределы нормальных значений, однако в группе умерших он составил 12,9 ммоль/л, а в группе выживших – 9,1 ммоль/л ($p = 0,0006$).

У всех включенных в исследование пациентов проводилось микробиологическое исследование (посев) крови. Бактериemia была выявлена у 66 (68,7%) больных с НП, при этом 30 из них (45,5%) умерли. Летальность в группе пациентов без бактериемии составила 36,7% (11/30), что несколько ниже чем в группе пациентов с бактериемией (30/66 – 45,5%), однако указанные различия не являются статистически значимыми ($p = 0,42$).

При микробиологическом исследовании клинического материала, взятого у пациентов с НП, было выделено 208 штаммов различных микроорганизмов, среди которых около 90% составляли грамотрицательные аэробные бактерии и *Staphylococcus aureus* (рис. 2).

Потенциальные возбудители НП были выделены у 70/96 (72,9%) больных, а у 26/96 (27,1%) пациентов с НП этиологически значимых микроорганизмов выявлено не было. В группе пациентов с положительными результатами микробиологического исследования возбудитель в монокультуре был выделен в 10/70 (14,3%) случаев; у 60/70 (85,7%) пациентов выявлены ассоциации микроорганизмов (от 2 до 5, в среднем – 3,1 штаммов в ассоциации). В группе выживших больных частота отрицательных результатов микробиологического исследования была выше, чем у умерших ($p < 0,001$). Так,

микроорганизмы были выделены у 38/41 (92,7%) умерших пациентов и у 32/55 (58,2%) выживших больных.

Отмечены достоверные различия в спектре возбудителей НП у пациентов, находившихся в ОРИТ и не в ОРИТ. Так, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* достоверно более часто выделялись у пациентов в ОРИТ ($p < 0,0001$, $p = 0,0002$, $p < 0,0001$, $p = 0,0001$ и $p = 0,009$ соответственно), в то время как *Streptococcus pneumoniae* с большей вероятностью вызывал НП не в ОРИТ ($p = 0,008$).

При изучении чувствительности выделенных штаммов к антибактериальным препаратам (АБП) оказалось, что большинство возбудителей НП у травматологических больных являются полирезистентными (рис. 3). Так, 72% (30/42) штаммов *S. aureus* были метициллинорезистентными (MRSA). Высокой активностью против выделенных MRSA обладали только линезолид, ванкомицин, ко-тримоксазол и мупироцин. В отношении штаммов *A. baumannii* ($n = 34$) активность сохраняли только цефоперазон/сульбактам и карбапенемы (имипенем и меропенем). Особую тревогу вызывают данные по антибиотикорезистентности штаммов *P. aeruginosa*. Нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa* в большинстве случаев были нечувствительными к антисинегнойным цефалоспорином (к цефепиму и цефоперазону – 96%, к цефтазидиму – 82%), фторхинолонам (>60%) и аминогликозидам (70–74%). Выделенные при НП штаммы синегнойной палочки были нечувствительными к имипенему и меропенему в 26 и 21% случаев соответственно. Полимиксин В был активен в отношении 79% штаммов. Таким образом, около 20% выделенных штаммов *P. aeruginosa* являются панрезистентными.

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

Таблица 3. АБП, применявшиеся у травматологических пациентов с НП

Препарат	До развития НП		После развития НП		Всего	
	число назначений	количество больных, %	число назначений	количество больных, %	число назначений	количество больных, %
Ампициллин	7	9,9	2	2,1	9	9,4
Цефазолин	45	63,4	15	15,6	55	57,3
Цефуроксим	6	8,5	6	6,3	11	11,5
Цефотаксим	8	11,3	7	7,3	12	12,5
Цефтриаксон	36	50,7	26	27,1	55	57,3
Цефтазидим	12	16,9	16	16,7	20	20,8
Имипенем	0	0,0	10	10,4	10	10,4
Гентамицин	16	22,5	18	18,8	24	25,0
Амикацин	62	87,3	36	37,5	63	65,6
Ципрофлоксацин	12	16,9	36	37,5	36	37,5
Метронидазол	9	12,7	8	8,3	13	13,5
Ванкомицин	0	0,0	1	1,0	1	1,0
Ко-тримоксазол	0	0,0	4	4,2	4	4,2
Рифампицин	0	0,0	1	1,0	1	1,0
Другие АБП	4	5,6	14	14,6	14	14,6
Всего назначений	217		200		341	
Всего пациентов	71		96		96	

тельными к фторхинолонам были только около 30% изолятов. Наиболее активными в отношении выделенных при НП штаммов *Enterobacteriaceae* были карбапенемы – имипенем, меропенем и эртапенем (100% чувствительных штаммов) и цефоперазон/сульбактам (>90% чувствительных изолятов).

При анализе исходов оказалось, что летальность была достоверно выше в группах больных, у которых при НП были выделены *S. aureus*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и *P. aeruginosa*, по сравнению с пациентами, у которых эти микроорганизмы отсутствовали и выделялись другие патогены, например гемофильная палочка, пневмококк и др. Так, летальность пациентов, у которых из клинического материала выделялись *S. aureus*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и *P. aeruginosa*, составили 57,1, 59, 65,6, 60 и 62,5% соответственно. Таким образом, наличие у травматологических пациентов НП, обусловленной *S. aureus*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и *P. aeruginosa*, является прогностически неблагоприятным фактором.

При анализе проводившейся пациентам АБТ оказалось, что большинство больных (71/96 – 74%) получали антибиотики до развития у них НП, что, несомненно, способствовало селекции антибиотикорезистентных возбудителей инфекции легких. Согласно экспертной оценке двумя независимыми

экспертами показания для назначения АБТ до развития НП имелись не более чем у трети включенных в исследование травматологических больных, таким образом, более чем в 40% случаев АБП назначались необоснованно и нерационально – длительными «профилактическими» курсами.

Препараты, наиболее часто применявшиеся у травматологических пациентов с НП, представлены в табл. 3. Наиболее часто больным назначали амикацин (63/96 – 65,6%), цефазолин и цефтриаксон (55/96 – 57,3% для каждого), ципрофлоксацин (36/96 – 37,5%), гентамицин, цефтазидим, цефотаксим и метронидазол. В целом, у 96 пациентов было сделано 341 назначение АБП, т.е. в среднем по 3,6 АБП на 1 больного. До развития НП у больных применялось в среднем по 3,1 АБП на 1 пациента, а после развития – в среднем 2,1 АБП на 1 больного. Наиболее часто использовавшейся комбинацией АБП была комбинация «цефазолин + амикацин», которую получали 28/96 (29,2%) пациентов, как до выявления НП, так и (в меньшей степени) для лечения НП. В целом, обращает на себя внимание неоправданно широкое применение аминогликозидов: препараты данной группы получили 74/96 (77,1%) больных, причем продолжительность курса лечения аминогликозидами составляла от 1 до 26 (!) суток (в среднем, 9,6±5,1 сут).

В качестве «профилактических» АБП до развития НП у пациентов чаще применялись ампициллин, цефазолин, цефтриаксон и амикацин, в то время как для лечения НП чаще использовались ципрофлоксацин, цефтазидим, имипенем, а также назначались ванкомицин, ко-тримоксазол и рифампицин, активные против MRSA (см. табл. 3).

Одним из наиболее серьезных недостатков ведения пациентов с НП являлась несвоевременная смена проводимой антибактериальной терапии (или позднее назначение АБП) при выявлении НП (через 2 и более суток от даты диагноза НП), что было отмечено у 42 из 96 (43,8%) пациентов. Частично вследствие этого, а также вследствие широкого распространения полирезистентных патогенов у больных с НП стартовая эмпирическая терапия была оценена как адекватная только у 10/96 (10,4%) пациентов; у 26/96 (27,1%) больных адекватность терапии было невозможно оценить (возбудитель не выделен), а у остальных 60/96 (63,1%) пациентов первоначальный выбор АБП для лечения НП был неадекватным.

Более того, коррекция антибактериальной терапии НП при неэффективности первоначально назначенных АБП также в большинстве случаев была неадекватной. Коррекция терапии с учетом данных микробиологического исследования была проведена только у 9 пациентов, а у 31 больного смена АБП не соответствовала результатам определения чувствительности выделенных возбудителей.

Обсуждение результатов исследования

Результаты проведенного нами исследования убедительно продемонстрировали актуальность проблемы НП в травматологических отделениях, о чем свидетельствуют неблагоприятные результаты лечения, особенно у пациентов нейрохирургического профиля. Ключевыми факторами риска летального исхода у пациентов с НП являются нарушение сознания, ЧМТ, лечение в ОРИТ, проведение ИВЛ, эндотрахеальный наркоз. Кроме того, риск неблагоприятного исхода НП был выше при наличии таких факторов, как применение седативных и снотворных препаратов, предшествующая антибактериальная терапия, перенесенные операции во время данной госпитализации. Примечательно, что в нашем исследовании не было обнаружено влияния на летальность пациентов таких факторов, как травма грудной клетки, возраст старше 65 лет и курение. Таким образом, именно тяжесть состояния больных, в отличие от его возраста, вида основного и сопутствующих заболеваний, играет роль одного из ведущих факторов риска летального исхода при НП, поскольку является отражением всей совокуп-

ности системных расстройств. Тяжесть состояния пациентов целесообразно оценивать по объективным шкалам, например, CPIS, CURB-65 и Pitt, что позволяет своевременно выявлять группу риска неблагоприятного исхода НП и проводить этим больным наиболее интенсивное лечение.

В этиологии НП у травматологических больных основное значение имели ассоциации микроорганизмов, включавшие *S. aureus*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и *P. aeruginosa* со множественной резистентностью, которые были наиболее вероятными возбудителями НП у пациентов, находившихся в ОРИТ, и достоверно повышали вероятность неблагоприятного исхода лечения. Несомненно, селекции резистентных возбудителей способствовало применение антибиотиков у большинства больных (74%) до развития у них НП.

Современные принципы лечения серьезных бактериальных инфекций, к которым, без сомнения, относится НП у травматологических больных, подразумевают незамедлительное назначение антибактериальной терапии сразу же после установления диагноза инфекции (или даже при обоснованном подозрении на наличие инфекции), причем лечение следует начинать с эмпирической терапии высокими дозами АБП с широким спектром активности, перекрывающим всех наиболее вероятных возбудителей инфекции с учетом возможной антибиотикорезистентности [13]. По данным проведенного нами исследования, наибольшую активность против грамотрицательных бактерий сохраняли карбапенемы и цефоперазон/сульбактам, а в отношении метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA) – ванкомицин, линезолид и ко-тримоксазол. В то же время наиболее часто назначаемыми препаратами в стационаре были цефазолин, амикацин и цефтриаксон, к которым отмечается высокий уровень устойчивости у всех наиболее значимых возбудителей НП. В связи с этим в нашем исследовании стартовая эмпирическая АБТ была оценена как адекватная только у 10,4% пациентов, а у 63,1% пациентов первоначальный выбор антибиотиков для лечения НП был неадекватным.

Таким образом, очевидно, что практика ведения пациентов с НП и черепно-мозговой и скелетной травмами в данном ЛПУ радикально отличается от описанной выше современной стратегии лечения, признанной ведущими специалистами в области интенсивной терапии и инфекционных болезней и основанной на доказательных данных, полученных в клинических исследованиях.

Результаты большого числа исследований доказали, что задержка с назначением адекватной АБТ приводит к достоверному повышению летально-

сти пациентов с НП и *вентилятор-ассоциированной пневмонией* (ВАП) [14–16]. В исследовании F. Alvarez-Lerma и соавт. при изучении 490 случаев НП было обнаружено, что у 214 (43,7%) пациентов потребовалась модификация стартовой АБТ вследствие выделения резистентного возбудителя (62,1%) или отсутствия клинического эффекта от проводимой АБТ (36,0%) [17]. Атрибутивная летальность у больных с НП, получавших адекватную стартовую АБТ, была достоверно ниже, чем у пациентов, которым потребовалась смена режима лечения (16,2% vs 24,7%; $p=0,034$) [17]. Результаты проведенного нами исследования полностью согласуются с данным положением: летальность у больных с неадекватной стартовой АБТ в нашем исследовании была достоверно выше, чем у пациентов с адекватной терапией (62,3% vs 10%, $p=0,004$).

Даже при назначении адекватной АБТ задержка с ее началом приводит к повышению частоты неблагоприятных исходов лечения. В исследовании M. Iregui с соавт. были изучены причины несвоевременного назначения АБП пациентам с ВАП [16]. У 33 из 107 пациентов (30,8%) адекватная АБТ была назначена после 24 и более часов после появления симптомов ВАП, причем в большинстве случаев (у 25/33–75,8% больных) задержка с назначением терапии была вызвана медленным реагированием лечащих врачей на возникновение данного состояния. У пациентов с несвоевременно назначенной АБТ показатели больничной летальности были выше, чем у больных, терапия которым была назначена своевременно (69,7 vs 28,4%; $p<0,001$). Чем тяжелее состояние пациента, тем большее значение имеет незамедлительное назначение АБТ. Так, показано, что каждый час задержки начала АБТ с момента наступления гипотензии у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком приводит к снижению выживаемости пациентов на 7,6% [18]. Задержка с назначением адекватной терапии приводит не только к повышению летальности, но также к увеличению длительности госпитализации и стоимости лечения [19, 20]. К сожалению, в нашем стационаре в 43,8% случаев была отмечена несвоевременная смена проводимой антибактериальной терапии или позднее назначение антибиотиков при выявлении НП.

Одной из существенных причин несвоевременного назначения адекватной АБТ является распространение антибиотикорезистентных возбудителей [21, 22]. При этом смена АБП после получения результатов микробиологического исследования уже может не повлиять на летальность больных, которым первоначально была назначена неадекватная АБТ [14, 17, 23]. На основании этиологической

структуры и профиля антибиотикорезистентности возбудителей НП у пациентов ТО и НХО, полученных в нашем исследовании, в качестве препаратов для эмпирической терапии должны использоваться карбапенемы (имипенем, меропенем или дорипенем) или цефоперазон/сульбактам ± линезолид или ванкомицин. Согласно данным по чувствительности микроорганизмов, полученным в данном исследовании, комбинация «карбапенем + ванкомицин или линезолид» обладает активностью против 97%, а комбинация «цефоперазон/сульбактам + ванкомицин или линезолид» – 89,6% выделенных возбудителей НП. Это теоретическое заключение подтверждают также результаты лечения карбапенемами в нашем исследовании: летальность пациентов, которым назначались карбапенемы, была достоверно ($p=0,039$) ниже, чем при использовании других режимов АБТ.

После получения результатов микробиологического исследования следует проводить деэскалацию АБТ. Деэскалация предусматривает назначение наиболее активного АБП (или комбинации АБП) с широким спектром активности в качестве стартовой АБТ с последующей заменой на препарат с более узким спектром активности (на основании результатов микробиологического исследования). Клинические исследования с применением деэскалационного подхода показали, что коррекцию схемы терапии с заменой стартового препарата на АБП с более узким спектром активности обычно удается провести примерно у трети пациентов (возможность деэскалации достоверно ниже при инфекциях, вызванных резистентными микроорганизмами, например *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.). При этом летальность у пациентов с деэскалацией терапии оказалась ниже, чем у больных, которым продолжали первоначальную схему лечения (18% vs 43%; $p<0,05$) [24]. В исследовании G.W. Soo Ноо с соавт. применение имипенема в качестве стартовой АБТ у пациентов ОРИТ с последующей коррекцией схемы лечения через 3 дня после получения результатов микробиологического исследования обеспечивало большую адекватность эмпирической АБТ (81% vs 46, $p<0,01$) и не приводило к росту резистентности возбудителей к данному АБП [25]. Деэскалационный подход обеспечивает не только клинические, но также и фармакоэкономические преимущества. Применение дорогостоящих, но эффективных АБП, в частности использование карбапенемов в качестве стартовой терапии при лечении тяжелых инфекций в ОРИТ, приводит к уменьшению итоговых общих затрат на лечение, сокращению длительности терапии и пребывания пациента в ОРИТ [26].

Таким образом, полученные результаты проспективного наблюдательного исследования особенностей течения и факторов риска неблагоприятного исхода, этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей НП у травматологических больных, а также анализ проводимой АБТ позволяют предложить возможные пути повышения качества оказания медицинской помощи в КБСМП г. Смоленска с целью улучшения показателей выживаемости пациентов и сокращения общих затрат на лечение НП у больных с черепно-мозговой и скелетной травмой.

Выводы

1. НП у пациентов со скелетной и черепно-мозговой травмой является серьезным осложнением, сопровождающимся высокой летальностью, особенно у пациентов НХО с тяжелой черепно-мозговой травмой.

2. Объективная оценка тяжести состояния пациентов по шкалам (например, CPIS, CURB-65 и Pitt) позволяет выявлять группу риска неблагоприятного исхода НП среди всех травматологических больных с НП.

3. В этиологии НП у травматологических больных основную роль играют полирезистентные возбудители – *S. aureus*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. coli* и *P. aeruginosa*.

4. Анализ назначений АБП выявил следующие основные недостатки АБТ у данной категории

больных: 1) избыточное «профилактическое» применение системных АБП у пациентов без признаков инфекции; 2) задержка с назначением (или сменой) АБП после выявления НП; 3) назначение неадекватной стартовой эмпирической терапии НП; 4) отсутствие адекватной коррекции АБТ на основании результатов микробиологического исследования.

5. На основании данных по этиологии и антибиотикорезистентности возбудителей НП у пациентов со скелетной и черепно-мозговой травмой в стационаре в качестве оптимальных схем стартовой эмпирической АБТ НП можно предложить комбинацию «карбапенем (имипенем, меропенем или дорипенем) ± линезолид или ванкомицин» или «цефоперазон/сульбактам ± линезолид или ванкомицин». Эти комбинации должны назначаться больным незамедлительно при выявлении НП или при возникновении обоснованных подозрений на наличие НП.

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

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России. 2008 г. <http://www.gks.ru/>
2. Гиршин С. Г. Клинические лекции по неотложной травматологии. М. АЗБУКА, 2005 г., 543 с.
3. Magnotti L.J., Croce M.A., Fabian T.C. Is ventilator-associated pneumonia in trauma patients an epiphenomenon or a cause of death? *Surg Infect (Larchmt)* 2004; 5 (3): 237-42.
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. с соавт. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2005; 7: 4-31.
5. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р., ред. Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации). *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2009; 11 (2): 100-42.
6. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. и соавт. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации. *Инфекции и антимикробная терапия* 2003; 5-6: 124-9.
7. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2000; 2(1):16-30.
8. Fagon J.Y., Chastre J., Hance A.J., et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am Med* 1993; 94(3):281-8.
9. Pugin J. Clinical signs and scores for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anestesiol* 2002; 68(4):261-5.
10. Rhee JY, Kwon KT, Ki HK, et al. Scoring systems for prediction of mortality in patients with intensive care unit-acquired sepsis: a comparison of the Pitt bacteremia score and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring systems. *Shock* 2009; 31(2):146-50.
11. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58(5):377-82.
12. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам Методические указания МУК 4.2.1890-04, Москва, 2004.

13. Sandiumenge A., Diaz E., Bodn M., et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of «The Tarragona Strategy». *Intensive Care Med* 2003; 29: 876-83.
14. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676–85.
15. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462-74.
16. Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-8.
17. Alvarez-Lerma F, ICU-acquired Pneumonia Study Group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-94.
18. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589-96.
19. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, et al. Impact of the outcome of adequate empirical antibiotherapy in patients admitted to the ICU for sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742-51.
20. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, et al. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:462-7.
21. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29:1109-5.
22. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31:S131-S138.
23. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1998; 113:412-20.
24. Rello J., Vidaur L., Sandiumenge A., et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32(11):2183-90.
25. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005; 128(4): 2778-87.
26. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крысанов И.С. Фармакоэкономический анализ стартовых эмпирических режимов антибактериальной терапии тяжелых нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Русский медицинский журнал* 2006; 14(21):1505-11.