

Розанова С.М.<sup>1</sup>, Первалова Е.Ю.<sup>1</sup>, Шевелева Л.В.<sup>1</sup>,  
Крутова К.В.<sup>1</sup>, Кырф М.В.<sup>1</sup>, Бейкин Я.Б.<sup>1</sup>, Руднов В.А.<sup>2</sup>

## Современная этиологическая структура бактериемии в отделениях реанимации Екатеринбургa

1 - МБУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург; 2 - ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Rozanova S.M., Perevalova E.U., Sheveleva L.V.,  
Krutova K.V., Kirf M.V., Beikin J.B., Rudnov V.A.

## Current etiological structure of bacteremia at the intensive care units of Yekaterinburg

### Резюме

В работе представлены результаты микробиологического исследования крови 4133 пациентов ОРИТ стационаров г. Екатеринбурга за 2006-2010г.г. Работа выполнена с использованием микробиологических анализаторов Bactec (Becton Dickinson, США) и Walk Away (Siemens,USA). Среди возбудителей сепсиса у взрослых пациентов преобладают штаммы высокорезистентной госпитальной флоры *S. aureus* (50,44%), *Enterococcus* spp. (19,77%), коагулазоотрицательные стафилококки (9,25%), *K. pneumoniae* (7,98%), *A. baumannii* (7,22%), *E.coli* (4,69%), *P. aeruginosa* (3,8%). Ванкомицин и линезолид сохраняют высокую антибактериальную активность в отношении стафилококков и энтерококков (100% чувствительных штаммов). Карбапенемы продолжают оставаться препаратами выбора при терапии сепсиса, вызванного энтеробактериями (более 99% чувствительных штаммов). Наибольшую сложность для клинициста представляют случаи выделения *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, при которых для подбора адекватной терапии требуется определение антибиотикочувствительности.

**Ключевые слова:** сепсис, этиология, чувствительность к антибиотикам

### Summary

In this report we present the results of bacteriological analysis of blood samples taken from patients at the intensive care units of Yekaterinburg city hospitals in 2006 – 2010. Studies were done in "BACTEC" (Beckton Dickinson) and "Walk/Away" (Siemens Healthcare) bacteriological automated systems. Highly resistant to antibiotics nosocomial strains of *S. aureus* (50.44%), *Enterococcus* spp. (19.77%), coagulase negative *Staphylococcus* spp. (9.25%), *K. pneumoniae* (7.98%), *A. baumannii* (7.22%), *E.coli* (4.69%), *P. aeruginosa* (3.8%) were isolated from adult patients with sepsis. Vancomycin and Linezolid remain highly active against *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp. (100% of strains were sensitive). Carbapenems are still actual for the therapy of septic conditions caused by representatives of Enterobacteriaceae family (more than 99% of strains were sensitive). Isolates of *P. aeruginosa* and *A. baumannii* arise certain difficulties for the adequate choice of drugs because their sensitivity to antibiotics needs to be determined.

**Key words:** septicemia, aetiology, antibiotic susceptibility

### Введение

Уже несколько десятилетий сепсис остается одной из актуальных проблем современной медицины. Специалисты самых авторитетных отечественных и зарубежных клиник отмечают сохранение тенденции роста числа больных и стабильно высокую летальность – 30 – 50% [1–3]. Координация усилий, создание национальных и международных рабочих групп, унификация диагностических критериев позволили приступить к изучению эпидемиологии. Только в странах Западной Европы ежегодное число больных с септическими состояниями превышает 500 тысяч человек. Согласно сводным европейским данным, частота тяжелого сепсиса среди пациентов в раз-

личных отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) колеблется от 2 до 18%, а септического шока – от 3 до 4%. При этом средняя длительность нахождения в ОРИТ составляет 7,5±1,5 дня и 35±9 дней в стационаре. Весьма существенными являются затраты, которые несет общество, оказывая помощь пациентам с сепсисом. Общие расходы, связанные с лечением септического больного, в 6 раз выше, чем у пациентов без тяжелых инфекционных осложнений [1, 2].

Проблемы с лечением инфекций кровотока зачастую связаны с отсроченной постановкой диагноза и началом лечения, а также с отсутствием возможности точно оценить эффективность лечения. Поэтому проблема сво-

временной диагностики и эффективного контроля течения заболевания стоит в настоящее время достаточно остро. В 2002 г. Европейское общество по интенсивной медицине (ESICM), Общество по медицине критических состояний и Международный форум по изучению сепсиса совместно разработали и утвердили программу борьбы с сепсисом «Переживём сепсис» («Surviving Sepsis»). Первым пунктом данной программы является ранняя и точная диагностика [4].

В настоящее время клиническая микробиология обладает арсеналом средств, позволяющих значительно улучшить качество проводимых исследований. Для определения микроорганизмов в крови современная промышленность предлагает коммерческие питательные среды для первичного посева. С начала 70-х годов появились первые микробиологические анализаторы для индикации гемокультур, идентификации возбудителей и определения их антибиотикоустойчивости, что привело к значительным расширениям возможности практических лабораторий. Применение автоматических систем значительно повысило качество исследований: сократились сроки получения результатов (с 14 до 2-3 дней), снизилась вероятность контаминации материала, увеличилась пропускная способность – возможность анализировать большое количество проб. Кроме того, различные модификации сред позволили проводить исследование у пациентов на фоне антибактериальной терапии, определять бактерии при их внутриклеточной локализации, использовать специальные наборы для выделения анаэробов, грибов и др.

**Цель** настоящего исследования - изучение микробного пейзажа и антибиотикорезистентности гемокультур, выделенных от пациентов ОРИТ стационаров г. Екатеринбурга

## Материалы и методы

Исследование выполнено на базе лаборатории микробиологии МБУ «Клинико-диагностический центр» г. Екатеринбурга. В работе использованы результаты бактериологических анализов от 4133 пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ за 2006-2010 гг. Направительным диагнозом был «сепсис», «септическое состояние». В работу включено по одному штамму каждого вида этиологически значимых микроорганизмов, выделенных от одного пациента. При определении микроорганизмов - возможных контаминантов (коагулазоотрицательных стафилококков (КОС), зеленящих стрептококков, *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., кроме группы JK., *Micrococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Propionibacterium*) их рассценивали как возможных патогенов только в случае обнаружения не менее чем в двух образцах, росте менее 48ч и выделении в монокультуре [5].

Для индикации гемокультур использован микробиологический анализатор Bactec (Becton Dickinson, США). Первичный посев крови осуществляли в коммерческие питательные среды для аэробов и анаэробов (BD BACTEC TM PLUS+ Aerobic/F, BD BACTEC TM PLUS+ Anaerobic/F, Becton Dickinson, USA). Для идентификации

и определения антибиотикоустойчивости бактерий применяли микробиологический анализатор Walk Away (Siemens, USA).

Определение вида дрожжеподобных грибов проводили в два этапа: на первом осуществляли идентификацию *S. albicans* по способности образовывать ростовую трубку в сыворотке. При получении отрицательного результата делали высеив на хромогенную среду и тестировали по биохимическим свойствам (API-Candida, BioMerie, Франция), а также проверяли возможность культуры к мицелиобразованию.

В настоящем исследовании изучено действие следующих антибактериальных препаратов: ампициллин (Амп), оксациллин (Окс), пиперациллин (Пип), цефтазидим (Цфз), цефоперазон (Цфп), цефепим (Цеф), имипенем (Ими), меропенем (Мер), гентамицин (Ген), нетилимцин (Нет), амикацин (Ами), ципрофлоксацин (Цип), левофлоксацин (Лев), ванкомицин (Ван), линезолид (Лин), рифампин (Риф), триметоприм/сульфаметоксазол (Тмп). По результатам исследования культуры были отнесены к трем группам: чувствительные (S), резистентные (R), умеренно-резистентные штаммы (I). Все выделенные штаммы энтеробактерий исследованы методом двойных дисков на наличие β-лактамаз расширенного спектра [6]. Штаммы грамотрицательных бактерий, для которых отмечали устойчивость к имипенему, были изучены на предмет способности к синтезу металло-β-лактамазы [7].

## Результаты и обсуждение

### *Микробный пейзаж гемокультур*

С 2006г. по 2010г. проведено обследование 4133 пациентов, выделено 789 культур. Процент положительных проб составил 18,34% (рис. 1). По данным многоцентрового исследования ESGNI (European Study Group on Nosocomial Infections), процент микробиологического подтверждения септических состояний соответствовал 13,4% и 19,1% в Евросоюзе и других странах Европы. В микробном пейзаже гемокультур лидируют стафилококки [8].

По результатам нашего исследования удельный вес грамположительных микроорганизмов составил 63,88%, грамотрицательные палочки изолированы в 30,04% случаев, грибковая флора составила 4,06%. В качестве основных возбудителей сепсиса отмечены *S. aureus* (50,44%), *Enterococcus* spp. (19,77%), *K. pneumoniae* (7,98%), *A. baumannii* (7,22%), *E. coli* (4,69%), *P. aeruginosa* (3,8%). КОС были получены в 9,25% случаев (*S. epidermidis* составил 4,31%). В микробном пейзаже гемокультур представлены такие абсолютные патогены, как *S. pyogenes*, *L. monocitogenes*, *S. pneumoniae* (табл.).

Среди прочих выделенных видов бактерий обращает внимание факт обнаружения четырех штаммов *S. maltophilia*, обладающей природной множественной устойчивостью к антибиотикам, в т.ч. к карбапенемам.

В этиологии грибковых инвазий преобладают *S. albicans* (2,03% всех выделенных гемокультур). В тоже время, отмечается разнообразие видового пейзажа. Так, из крови двух пациентов с диагнозом «наркомания», «ВИЧ-инфекция» был изолирован *Cryptococcus*

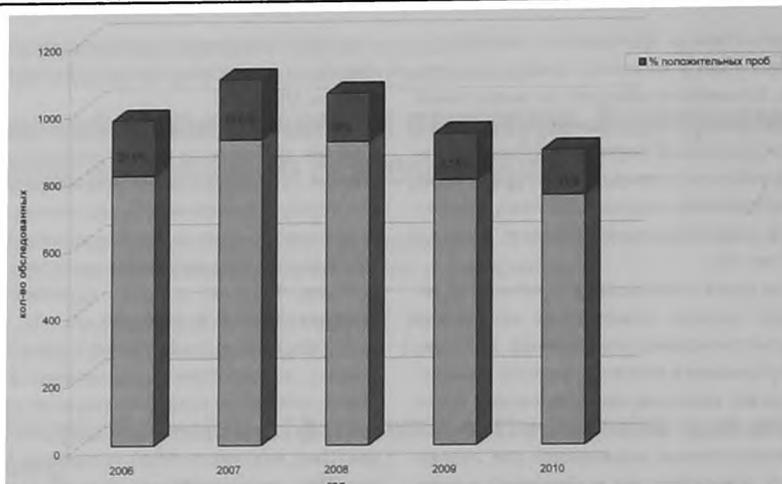


Рисунок 1. Результаты исследования крови пациентов ОРИТ на стерильность (количество обследованных, удельный вес положительных проб)

Таблица 1. Микробный пейзаж гемокультур, выделенных от пациентов ОРИТ

Микроорганизмы	Количество штаммов	Удельный вес (%)
<b>Грамположительные кокки</b>	<b>504</b>	<b>63,88</b>
<i>St.aureus</i>	398	50,44
<b>Коагулазоотрицательные стафилококки</b>	<b>73</b>	<b>9,25</b>
<i>S.epidermidis</i> Г+	34	4,31
<i>S.haemolyticus</i>	14	1,77
Прочие	25	3,17
<b>Enterococcus</b>	<b>156</b>	<b>19,77</b>
<i>E.faecium</i>	59	7,48
<i>E.faecalis</i>	93	11,79
<i>E.gallinarum</i>	3	-
<i>E.durans</i>	2	-
<b>Streptococcus</b>	<b>21</b>	<b>2,66</b>
<i>S.pneumoniae</i>	12	1,52
<i>S.agalactia</i>	2	-
<i>S.pyogenes</i>	2	-
<i>S.viridans</i>	5	-
<b>Грамотрицательные палочки</b>	<b>237</b>	<b>30,04</b>
<b>сеч. Enterobacteriaceae</b>	<b>138</b>	<b>17,49</b>
<i>Kl.pneumoniae</i>	63	7,98
<i>Kl.oxytoca</i>	3	-
<i>E.cloacae</i>	16	2,03
<i>E.aerogenes</i>	6	0,76
<i>E.gergoviae</i>	1	-
<i>E.coli</i>	37	4,69
<i>Morganella morganii</i>	1	-
<i>Proteus vulgaris</i>	1	-
<i>Proteus mirabilis</i>	2	-
<i>Providencia rettgeri</i>	1	-
<i>Salmonella enteritidis</i>	1	-
<i>Serratia marcescens</i>	5	-
<i>Citrobacter freundii</i>	1	-
<b>Нефермент. микроорганизмы</b>	<b>99</b>	<b>12,55</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	57	7,22
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	5	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30	3,80
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7	-
<b>Грамположительные палочки</b>	<b>16</b>	<b>2,03</b>
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	-
<i>Bacillus cereus</i>	5	-
<i>Bacillus licheniformis</i>	2	-
<i>Bacillus subtilis</i>	4	-
<i>Bacillus spp.</i>	3	-
<b>Грибковая флора</b>	<b>32</b>	<b>4,06</b>
<i>C.albicans</i>	16	2,03
<i>C.kruszci</i>	2	-

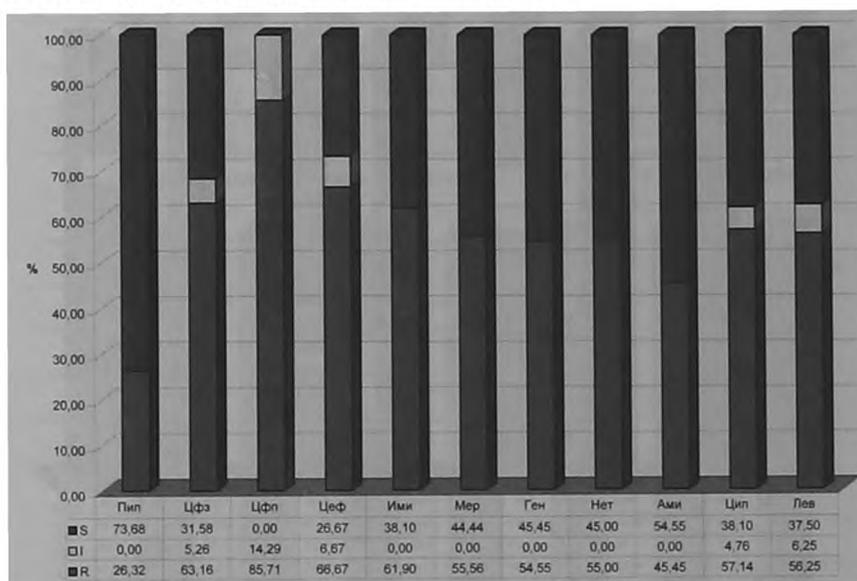
<i>C. glabrata</i>	2	-
<i>C. parapsilosis</i>	2	-
<i>C. kefyr</i>	2	-
<i>C. tropicalis</i>	1	-
<i>C. guilliermondii</i>	2	-
<i>C. famata</i>	1	-
<i>C.sp</i>	2	-
<i>Cryptococcus neoformans</i>	2	-
<i>Всего</i>	789	

неоформас. При сепсисе, развившемся после мастэктомии, обнаружены *C. glabrata*, аналогичные грибки изолированы также из кишечника и урогенитального тракта пациентки. Случаи выделения таких видов, как *C. glabrata* и *C. krusei* требуют более пристального внимания в связи со сниженной чувствительностью первого и резистентностью второго

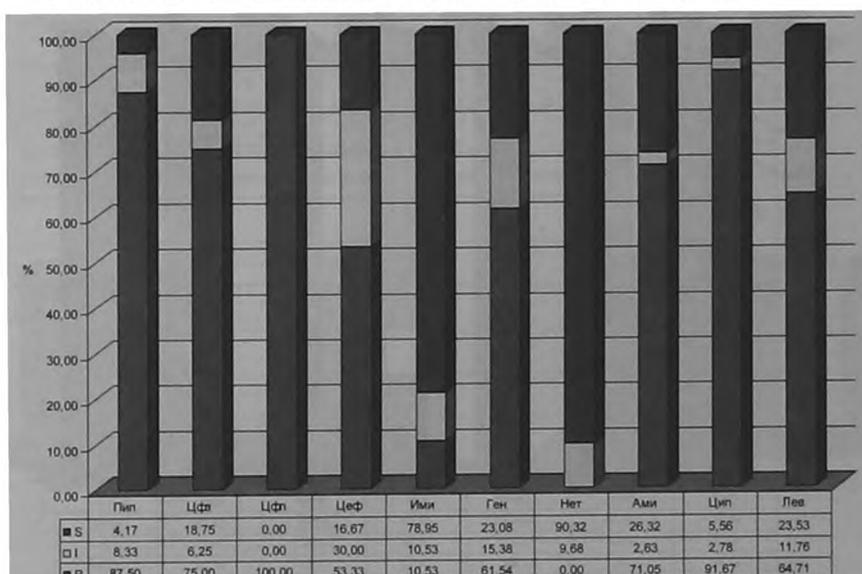
к флуконазолу - препарату выбора при грибковых инвазиях.

**Антибиотикоустойчивость гемокультур.**

В исследовании ESGNI было отмечено преобладание бактериемий, вызванных госпитальными штаммами [8]. В нашей работе получены аналогичные результаты (Рис. 2 – 8).



**Рисунок 2. Чувствительность к антибиотикам гемокультур *P. aeruginosa* (n= 30)**



**Рисунок 3. Чувствительность к антибиотикам гемокультур *A. baumannii* (n= 57)**

Высокая антисинегнойная активность показана только для пиперациллина 73,6% штаммов (Рис. 2). Достоверных различий между чувствительностью к имипенему и меропенему не выявлено (38,1% и 44,4% чувствительных штаммов, соответственно,  $p > 0,05$ ). Около половины культур чувствительны к аминогликозидам (гентамицину – 44%, к нетилмицину – 45%, к амикацину – 54,5%). В ходе проведенного исследования отмечено два случая выделения из крови панрезистентной *P. aeruginosa* - штаммы устойчивые ко всем тестируемым препаратам, при этом продукции металло- $\beta$ -лактамаз не выявлено.

Данные антибиотикограмм штаммов *A. baumannii* свидетельствуют о высокой активности нетилмицина

(чувствительны свыше 90% тестируемых изолятов) и имипенема (78,9%). В тоже время, менее 1/3 штаммов было чувствительно к другим препаратам (Рис. 3).

Серьезную проблему в современных стационарах представляют энтеробактерии - продуценты  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра. По нашим данным, процент выделения таких культур составил 96% среди исследуемых штаммов *K. pneumoniae* и 58,6% штаммов *E. coli*. Высокая чувствительность показана только к имипенему (около 100% штаммов). Активность амикацина выявлена в отношении 71,15% изолятов *K. pneumoniae* и 85,29% изолятов *E. coli* (Рис. 4 и 5).

В ходе выполнения работы отмечено широкое распространение метициллинрезистентных штаммов стафи-

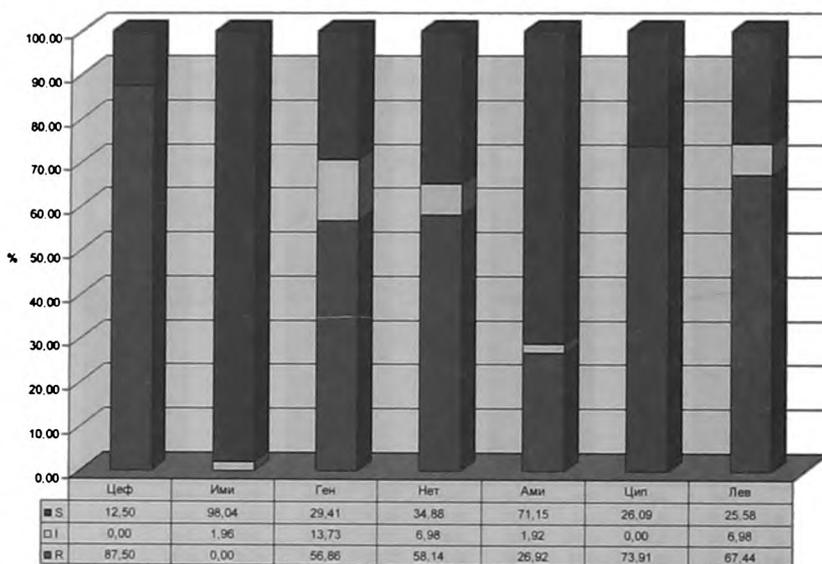


Рисунок 4. Чувствительность к антибиотикам гемокультур *K. pneumoniae* (n= 63)

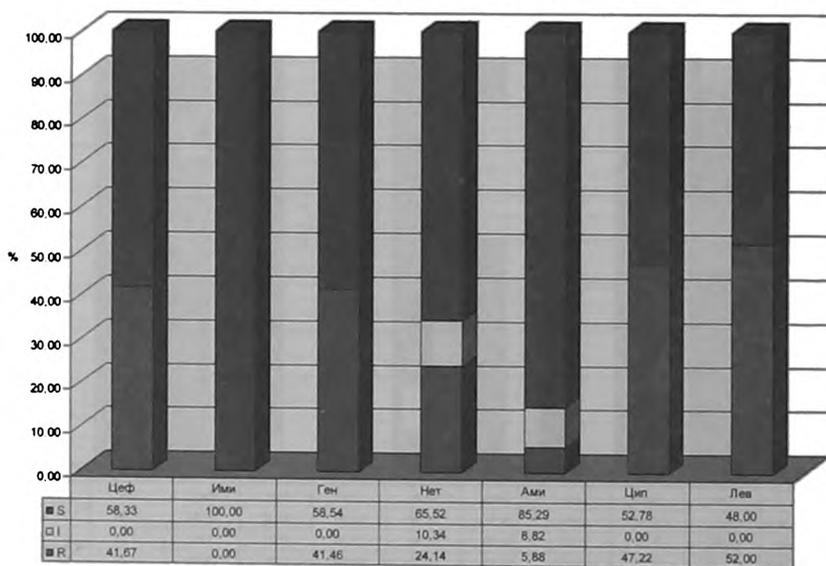


Рисунок 5. Чувствительность к антибиотикам гемокультур *E. coli* (n= 37)

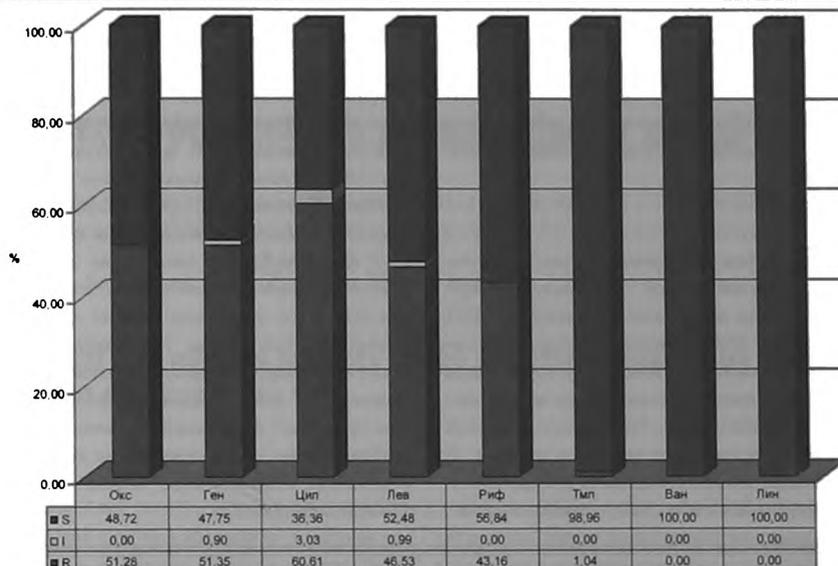


Рисунок 6. Чувствительность к антибиотикам гемокультур *S. aureus* (n= 398)

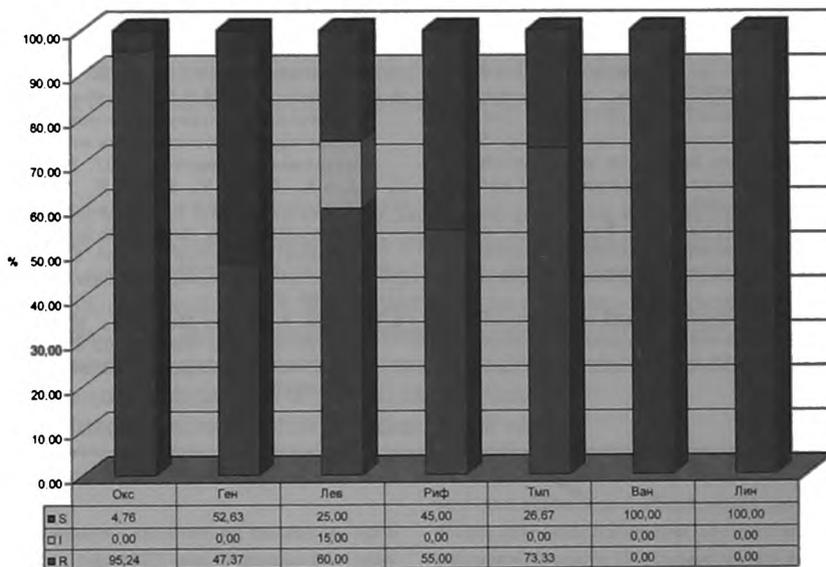


Рисунок 7. Чувствительность к антибиотикам гемокультур *S. epidermidis* (n= 34)

*E. faecalis* (n=93)

*E. faecium* (n=59)

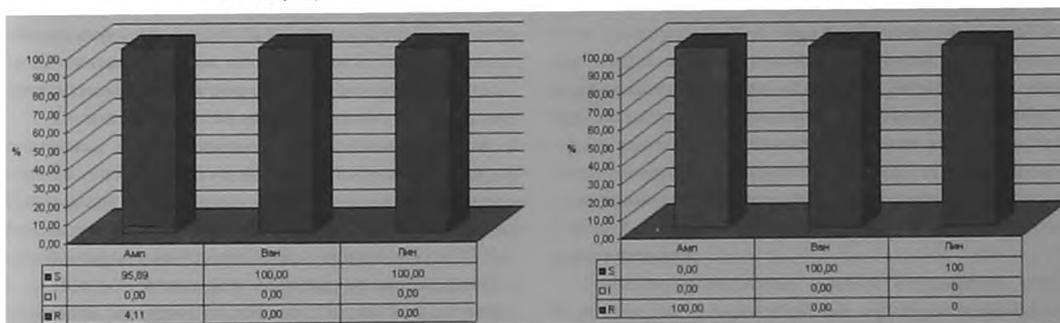


Рисунок 8. Чувствительность к антибиотикам гемокультур энтерококков

лококков, при этом доля MRSA среди *S. aureus* составила 51,28%, MRSE – 95,24% всех штаммов *S. epidermidis* (Рис. 6 и 7).

При тестировании стафилококков и энтерококков ванкомицин- и линезолидрезистентные штаммы не выявлены (Рис. 6 -8).

## Выводы

Большинство случаев бактериемий связано с высоко-резистентной госпитальной флорой. Гемокультуры стафилококков и энтерококков, полученные от пациентов ОРИТ г.Екатеринбурга в 2006 - 2010гг. сохраняют высокую чувствительность только к ванкомицину и линезолиду. Карбапенемы продолжают оставаться препаратами выбора при терапии сепсиса, вызванного энтеробактериями. Наибольшую сложность представляют случаи выделения от пациентов изолятов *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, для подбора адекватной терапии которых требуется определение антибиотикоустойчивости. ■

*Розанова С.М., к.б.н., зав. лабораторией микробиологии МБУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург; Первалова Е.Ю., врач лаборатории микробиологии МБУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург; Швецова Л.В., врач лаборатории микробиологии МБУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург; Крутова К.В., врач лаборатории микробиологии МБУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург; Кырф М.В., врач лаборатории микробиологии МБУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург; Бейкин Я.Б., д.м.н., профессор, главный врач МБУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург; Руднов В.А. д.м.н., профессор, зав.кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Розанова С.М. 620142, г.Екатеринбург, ул.Декабристов, 38. Тел.257-27-14. dcl.d.mic@mail.ru*

## Литература:

1. Salvo J., de Cian W., Musicco M., et al. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 1995; 21: 244-249.
2. Pittet D., Rangel-Frausto S., Li N., et al. SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Ibid* 1995; 21: 302-309.
3. Docke W.D., Reinke P., Syrbe U., et al. Immunoparalysis in sepsis – from phenomenon to treatment strategies. *Transplantationmedizin* 1997; 9: 55-65.
4. The Barcelona Declaration Health care professionals set sepsis in their sights. *Infectious Diseases in Children* 2002; 12(15) <http://www.survivingsepsis.org/>
5. Багирова Н.С. Диагностика бактериемии. *Consilium Medicum* 2002; 4 (1'): 46-53.
6. Эйдельштейн М.В. Выявление бета-лактамаз расширенного спектра грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов. *Клин микроб антимикроб химиотер* 2001; 2:183-189.
7. Lee K., Chong Y., Shin H.B., Kim Y.A., Yong D., Yum H. Modified Hodge and EDTA-disk synergy tests to screen metallo- $\beta$ -lactamase-producing strains of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clinical Microbiology & Infection* 2001; 7 (2): 88-91.
8. Bouza E., Perez-Molina J., Munoz P. Report of ESGNI-001 and ESGNI-002 studies. *Bloodstream infections in Europe. Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 2S1-2S12.