

ГОСПИТАЛЬНЫЙ РЕЦИДИВ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С НЕИНФЕКЦИОННЫМ ТИПОМ ОБОСТРЕНИЯ: РОЛЬ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

Черногорюк Г. Э., Денисова О. А., Гудкова Л. В., Курдина Е. М., Рачковский М. И., Егорова К. К.

¹ ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия (634050, г. Томск, Московский тракт, 2)

² ОГАУЗ Томская областная клиническая больница, Томск, Россия (634063, г. Томск, И. Черных, 96), e-mail: chernogoryuk@yandex.ru

В сравнительном проспективном нерандомизированном когортном исследовании проведена оценка частоты формирования госпитального рецидива инфекционного обострения ХОБЛ у пациентов, госпитализированных с неинфекционным обострением болезни; определен профиль микрофлоры мокроты при госпитальном рецидиве обострения. Было установлено, что у 57 % пациентов, госпитализированных с неинфекционным типом обострения ХОБЛ, к 10–16 дню госпитализации наблюдали рецидив обострения болезни инфекционного типа, в инициации которого принимает участие нозокомиальная микрофлора: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* (ESBI), *Acinobacter boumonii*, *St. aureus* (MRSA), *Klebsiella oxytoca* (ESBL), *E.coli* (ESBL), *Citrobacter coseri*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Morganella morganii*. Полиантимикроборезистентная микрофлора у больных ХОБЛ с госпитальным обострением инфекционного процесса встречается чаще, чем у больных ХОБЛ с внебольничным обострением инфекции – в 45 % и 18 % случаев соответственно. Назначение антибактериальной терапии госпитализированным пациентам с неинфекционным обострением не предотвращает госпитальное инфекционное обострение.

Ключевые слова: обострение ХОБЛ, госпитальный рецидив обострения, госпитальная инфекция, микрофлора мокроты.

HOSPITAL RELAPSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN PATIENTS WITH NON-INFECTIOUS TYPE OF EXACERBATION: THE ROLE OF NOSOCOMIAL INFECTION

Chernogoryuk G. E., Denisova O. A., Gudkova L. V., Kurdina E. M., Rachkovskiy M. I., Egorova K. K.

¹ Siberian state medical university, Tomsk, Russia (634050, Tomsk, street Moscowski Trakt, 2),

² Tomsk regional clinical hospital, Tomsk, Russia (634063, Tomsk, I. Chernykh, 96), e-mail: chernogoryuk@yandex.ru

In comparative, prospective, non-randomized cohort study the frequency of hospital relapse of infectious COPD exacerbation was evaluated in patients hospitalized with non-infectious exacerbation of the disease; typical spectrum of sputum microflora for hospital exacerbations of COPD was defined. It was found that 57 % of patients hospitalized with non-infectious type of COPD exacerbations demonstrated relapse of infectious type exacerbation by 10–16 day of hospitalization in which initiation involved nosocomial microorganisms: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* (ESBI), *Acinobacter boumonii*, *St. aureus* (MRSA), *Klebsiella oxytoca* (ESBL), *E.coli* (ESBL), *Citrobacter coseri*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Morganella morganii*. Multidrug-resistant microorganisms in patients with hospital exacerbation of COPD were more common than in patients with community-acquired COPD exacerbation (45 % and 18 % respectively). The assigned antibiotic therapy for hospitalized patients with non-infectious exacerbation did not prevent the aggravation of hospital infection.

Keywords: COPD exacerbation, hospital relapse of exacerbation, nosocomial infection, sputum microflora.

Введение

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются важными событиями в течении заболевания, так как они негативно влияют на качество жизни пациента; ухудшают симптомы и функцию легких, причем возвращение к исходному уровню может занять несколько недель; ускоряют темп снижения функции легких; ассоциируются со значительной летальностью [3]. Обострения ХОБЛ являются основной причиной госпитали-

заций этой категории пациентов. Практически важным является выделение двух различных типов обострений ХОБЛ – инфекционно-зависимого и обострения, вызываемого неинфекционными причинами. Инфекция бронхиального дерева как ведущая причина обострения ХОБЛ выявляется в 50–60 % случаев, при которых к основным симптомам (нарастание одышки, усиление кашля) присоединяется увеличение продукции мокроты, повышение ее гнойности. Примерно в половине всех случаев обострение заболевания не сопровождается признаками манифестации инфекционного процесса и проявляется усилением одышки. Замечено, что в период пребывания в лечебном учреждении у некоторых пациентов возникает рецидив обострения болезни инфекционного характера: усиливается одышка, увеличивается продукция мокроты, она приобретает гнойный характер, в некоторых случаях усиливаются симптомы системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз).

Цель – изучить характер рецидива госпитальных обострений ХОБЛ с позиций манифестации нозокомиальной инфекции.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное наблюдение 64 пациентов с обострением ХОБЛ II–IV степени, без жизнеугрожающих состояний и без необходимости во вспомогательной вентиляции легких (инвазивной или неинвазивной). Диагноз обострения устанавливался на основании клинических проявлений: жалоб пациента на острое усиление симптомов (одышки в покое, кашля и/или продукции мокроты), выходящее за рамки ежедневных обычных колебаний.

В зависимости от характера обострения пациенты были разделены на 2 группы: инфекционное обострение (13 пациентов) и обострение неинфекционное (51 пациент). Инфекционное обострение проявлялось усилением одышки, кашля, увеличением количества мокроты и её гнойности, неинфекционное – усилением одышки, кашля. В обеих группах изучались частота возникновения инфекционного повторного обострения, микробный пейзаж бронхиального региона по составу микрофлоры индуцированной мокроты. Исследовался спектр чувствительности микрофлоры к антибактериальным средствам. При инфекционном типе обострения всем пациентам назначали антибактериальные средства [3]. Стартовая антибактериальная терапия назначалась эмпирически. При ХОБЛ 2 ст. – макролиды внутрь [7], при ХОБЛ 3–4 стадии – амоксициллина клавуланат в сочетании с макролидом внутрь, либо цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим). При неинфекционном типе обострения 27 пациентам с первого дня госпитализации был назначен перорально амоксициллина клавуланат. Длительность стартовой терапии 8 ± 3 дня. При госпитальных обострениях инфекционного типа назначались антибактериальные средства в соответствии с выявленной этиологией. Всем пациентам назначали глюкокортикостероиды (небулайзерная терапия будесонидом), а также бронхолитики (бета-2 агонисты в сочетании с антихолинэргическими препаратами (небу-

лайзерная терапия). Оксигенотерапия в первые дни проводилась по показаниям. Для коррекции дисфункции скелетной мускулатуры назначался препарат, содержащий янтарную кислоту «Янтарь-антитокс» в дозе 0,5 г по 1 таблетке 3 раза в день на период 14–16 дней [4,6]. Клинический эффект определяется по уменьшению одышки, гнойного характера мокроты и её количества, а также по динамике биомаркеров воспаления [1,2,5,8,9]. Статистические процедуры выполнялись с использованием непараметрических методов. Для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах применялся критерий Фишера; в случаях, когда частоты были менее 10 – критерий χ^2 с поправкой Йетса. Различия считали значимыми при уровне статистической значимости менее 0,05.

Результаты исследования и обсуждение

Деление обострений на «инфекционное» и «неинфекционное» в определенном смысле условно. У значительной части этих пациентов бактериальная колонизация нижних дыхательных путей отмечается и в стабильную фазу заболевания, а в период обострений ХОБЛ степень бактериальной колонизации возрастает [3]. Определяющим является отмеченный выше клинический характер обострения. У пациентов, госпитализированных с неинфекционным типом обострения, обострение ХОБЛ инфекционного характера констатировали на 10–16 день у 29 пациентов (57 %). Обострение ХОБЛ проявлялось увеличением продукции мокроты, появлением признаков гнойного характера мокроты, в некоторых случаях лихорадкой, лейкоцитозом. При возникновении инфекционного процесса у пациентов, госпитализированных с неинфекционным типом обострения ХОБЛ, нозокомиальная микрофлора в мокроте была определена в 38 % случаев. Она представлена: *Pseudomonasaeruginosa*, *Klebsiellapneumoniae*(ESBL), *Acinetobacterbaumannii*, *St. aureus*(MRSA), *Klebsiellaoxytoca* (ESBL), *E.coli* (ESBL), *Citrobacterkoseri*, *Stenotrophomonasmaltophilia*, *Morganellamorganii* (табл.1).

У пациентов с внебольничным инфекционным обострением микробный спектр в начале был представлен *Haemophilusinfluenzae*, *Streptococcuspneumoniae* и *Moraxellacatarrhalis*.

Госпитальный рецидив инфекционного процесса, проявлявшийся ухудшением общего состояния и высеvom «новой» микрофлоры у пациентов с внебольничным инфекционным обострением ХОБЛ, отмечался в 30 % случаев, выявлялся на 12–20 день госпитализации. Рецидив обострения также инициировался нозокомиальной микрофлорой – *Pseudomonasaeruginosa*, *Acinetobacterbaumannii*, *E.coli* (ESBL).

Таблица 1

Сравнение частоты выделения микрофлоры из мокроты пациентов с госпитальным инфекционным обострением и без госпитального обострения, госпитализированных с неинфекционным обострением ХОБЛ.

Микрофлора	Частота выделения микрофлоры (%)		p
	Пациенты без госпитального обострения (n=19)	Пациенты с госпитальным обострением (n=29)	
<i>Morganellamorganii</i>	-	3	
<i>Stenotrophomonasmaltophilia</i>	-	3	
<i>Citrobacterkoseri</i>	-	3	
<i>E. coli</i>	-	7	
<i>E. coli (ESBL)</i>	-	3	
<i>Klebsiellaoxytoca</i>	-	3	
<i>Klebsiellaoxytoca (ESBL)</i>	-	3	
<i>Acinetobacterbaumannii</i>	5	17	0,013
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	31	0,0001
<i>St.aureus</i>	10	10	
<i>St. aureus (MRSA)</i>	-	3	
<i>Moraxellacatarrhalis</i>	21	14	>0,05
<i>Haemophilusinfluenzae</i>	42	24	0,01
<i>St.pneumoniae</i>	32	24	>0,05
<i>Klebsiellapneumoniae(ESBL)</i>	-	3	
<i>Staphylococcuspp. (MRSS)</i>	-	3	

Госпитальный источник контаминации дыхательных путей у госпитализированных пациентов подтверждается сравнительной оценкой микробиологического состава мокроты, полученной в первые 48 часов госпитализации и в более поздние сроки (табл. 2).

Представляет интерес вопрос эффективности назначения антибиотиков пациентам, госпитализированных с неинфекционным типом обострения. 27 пациентов с неинфекционным обострением с первого дня госпитализации получали амоксициллина клавуланат. Из них у 15 произошло госпитальное инфекционное обострение. Не были назначены антибиотики с первого дня 24 пациентам, госпитализированным по поводу неинфекционного обострения. Из них госпитальное инфекционное обострение было у 14, что потребовало назначения соответствующей антибактериальной терапии. Таким образом, назначение антибиотика пациентам с неинфекционным обострением ХОБЛ не предупреждает госпитальное инфекционное обострение. Возможно, риск госпитального обострения ХОБЛ связан с тяжестью болезни, клиническим фенотипом ХОБЛ, наличием сопутствующей патологии, эпидемиологическими факторами. Госпитальное инфицирование дыхательных путей обусловлено также тем, что существует взаимосвязь между восприимчивостью к новым для пациента штаммам бактерий и обострениями ХОБЛ [3].

Полиантибиотикорезистентная микрофлора у больных ХОБЛ с инфекционным внегоспитальным обострением была определена в 18 % случаев. При госпитальном инфекционном обострении частота выявления полиантибиотикорезистентности микрофлоры в мокроте была значительно выше – у 45 % больных ($\chi^2=4,25$; $p<0,03$).

Таблица 2

Сравнение состава микрофлоры мокроты, полученной в первые 48 часов госпитализации, с более поздним забором мокроты у пациентов с неинфекционным типом обострения ХОБЛ

Таким образом, более 50 % пациентов, госпитализированных по поводу неинфекционного обострения ХОБЛ, подвержены риску формирования инфекционного обострения, этиологическим фактором которого в 38 % случаев является нозокомиальная инфекция с высоким

Микрофлора	Частота выделения микрофлоры (%)		p
	Мокрота для микробиологического исследования получена в первые 48 часов госпитализации (n=21)	Мокрота для микробиологического исследования получена после 48 часов госпитализации (n=39)	
<i>Morganellamorganii</i>	-	3	
<i>Stenotrophomonasmaltophilia</i>	-	3	
<i>Citrobacterkoseri</i>	-	3	
<i>E. coli</i>	-	13	
<i>E. coli (ESBL)</i>	-	3	
<i>Klebsiellaoxytoca (ESBL)</i>	-	5	
<i>Acinetobacterbaumannii</i>	5	23	0,0005
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	23	
<i>St.aureus</i>	14	10	>0,05
<i>St. aureus (MRSA)</i>	-	3	
<i>Moraxellacatarrhalis</i>	5	18	0,008
<i>Haemophilusinfluenzae</i>	42	28	>0,05
<i>St.pneumoniae</i>	33	23	>0,05
<i>Klebsiellapneumoniae(ESBL)</i>	-	3	
<i>Staphylococcuspp. (MRSS)</i>	-	3	

уровнем полиантибиотикорезистентности. Назначение антибактериальной терапии пациентам с неинфекционным обострением не предотвращает госпитальное инфекционное обострение. В связи с этими обстоятельствами госпитализация пациентов с неинфекционным обострением оправдана только в случаях, требующих интенсивной терапии, респираторной поддержки, лечения тяжелых проявлений сопутствующих заболеваний.

Выводы

1. У 57 % пациентов, госпитализированных с неинфекционным типом обострения ХОБЛ на 10–16 день наблюдали рецидив обострения ХОБЛ инфекционного характера, инициированный нозокомиальной микрофлорой: *Pseudomonasaeruginosa*, *Klebsiellapneumoniae(ESBL)*, *Acinetobacterbaumannii*, *St. aureus (MRSA)*, *Klebsiellaoxytoca (ESBL)*, *E.coli (ESBL)*, *Citrobacterkoseri*, *Stenotrophomonasmaltophilia*, *Morganellamorganii*.

2. Полиантибиотикорезистентная микрофлора у больных ХОБЛ с госпитальным обострением инфекционного процесса встречается чаще, чем у больных ХОБЛ с внебольничным обострением инфекции, – в 45 % и 18 % случаев соответственно.
3. Назначение антибактериальной терапии пациентам с неинфекционным обострением не предотвращало госпитальное инфекционное обострение.
4. В связи с высоким риском нозокомиального инфекционного обострения госпитализация пациентов с неинфекционным обострением ХОБЛ показана в случаях, требующих интенсивной терапии, респираторной поддержки, лечения тяжелых проявлений сопутствующих заболеваний.

Список литературы

1. Букреева Е. Б., Богушевич С. А., Дементьева Е. А. Экзогенные и эндогенные факторы в формировании хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. – 31. – С. 75.
2. Варвянская Н. В., Санжаровская М. С., Ямкина Н. С., Печеркина И. Н., Акбашева О. Е., Смотров А. А., Будкова А. А., Рослякова Е. П., Черногорюк Г. Э. Эффективность терапии обострений хронической обструктивной болезни легких и биомаркеры воспаления // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 8. – С. 17-20.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ.; под ред. А. С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
4. Кузьменко Д. И., Черников А. В., Фисенко А. Ю., Серебров В. Ю., Черногорюк Г. Э., Хазанов В. А., Пурлик И. Л., Энглевский Н. А. Коррекция дисфункций мышц при хронической обструктивной болезни легких // Вестник НГУ (Новосибирского государственного университета). Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т.11, вып. 2. – С.51-58.
5. Федосенко С. В., Черногорюк Г. Э., Кириллова Н. А., Фисенко А. Ю., Рослякова Е. П. Характеристика нейтрофилов и макрофагов индуцированной мокроты больных хронической обструктивной болезнью легких на фоне базисной терапии // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т.10. – № 6. – С.52-56.
6. Фисенко А. Ю., Черников А. В., Кузьменко Д. И., Санжаровская М. С., Черногорюк Г. Э. Коррекция дисфункции скелетных мышц стимулятором быстрого метаболического кластера митохондрий при лечении обострений тяжелой хронической обструктивной болезни легких. // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4; URL: www.science-education.ru/104-6791.

7. Черногорюк Г. Э., Смотрова А. А., Фисенко А. Ю., Акбашева О. Е., Климентьева Т. К., Рослякова Е. П., Михайлова А. А., Варвянская Н. В., Санжаровская Н. С., Кириллова Н. А., Федосенко С. В. Клиническая эффективность кларитромицина (клабакса) при обострении хронической обструктивной болезни легких и его влияние на цитобиохимические маркеры воспаления // Практическая медицина. – 2011. – № 51. – С. 92-97.
8. Черногорюк Г. Э., Рослякова Е. П., Михайлова А. А., Варвянская Н. В., Санжаровская М. С., Антипов С. И., Федосенко С. В., Фисенко А. Ю., Кириллова Н. А. Способ ранней диагностики хронической обструктивной болезни легких – Патент на изобретение № 2425369. 27 июля 2011 г. // Бюллетень изобретений № 21- 27.07. – 2011 г.
9. Черногорюк Г. Э., Михайлова А. А., Санжаровская М. С., Ямкина М. С., Акбашева О. Е., Варвянская Н. В., Климентьева Т. К., Рослякова Е. П., Фисенко А. Ю. Факторы устойчивости части «злостных» курильщиков к развитию хронической обструктивной болезни легких // «Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1; URL: www.science-education.ru/107-8536.

Рецензенты:

Карзилов А. И., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск.

Чернявская Г. М., д.м.н., профессор кафедры терапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск.