

ОЦЕНКА МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА И ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОЖГОВОЙ РЕАНИМАЦИИ КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ Г. КРАСНОЯРСКА

Морозова А.В.¹, Бочанова Е.Н.², Дегтярев Д.И.², Климец А.А.², Бабушкин В.А.², Курц Е.М.³, Копытко Л.Н.³, Сарматова Н.И.³, Хохлова О.Е.²

¹Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, e-mail: frost962@mail.ru;

²ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, Красноярск, e-mail: bochanova@list.ru;

³Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, e-mail: kurs72_72@mail.ru

Цель: проведение сравнительного анализа микробного пейзажа и потребления системных антимикробных препаратов (АМП) в ожоговой реанимации (ОР) крупного многопрофильного стационара г. Красноярск за 2014–2018 гг. Проведен анализ 2534 положительных результатов микробиологических исследований раневого отделяемого, полученных в отделении ОР за период с 2014 г. по 2018 г. Резистентность к АМП определена диско-диффузионным методом в соответствии со стандартами CLSI. Чувствительность стафилококков к оксациллину определяли методом скрининга в соответствии с рекомендациями CLSI. Продукция металлобеталактамаз (МБЛ) изучена у 253 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* с помощью фенотипического метода «двойных дисков с ЭДТА». Продукцию беталактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) у энтеробактерий определяли с помощью фенотипического метода «двойных дисков». Анализ чувствительности к АМП проведен с использованием программы «Микроб-2». Сведения о расходе АМП в ОР за 2014–2018 (9 месяцев) гг. получены из базы данных ККБ 1С: Аптека. Оценка потребления АМП проведена по АТС/DDD методологии, результат получен в виде количества средних суточных доз АМП (DDD) на 100 койко-дней (DBD). В структуре микробного пейзажа ожоговых ран доминирует грамотрицательная микрофлора: от 62% в 2014 г. до 67% в 2018 г., доля продуцентов БЛРС составила 76% в 2018 г., а среди *Pseudomonas aeruginosa* доля штаммов – продуцентов МБЛ составляет 68% в 2018 г. Грамположительные бактерии составляют 35% и 32% в 2014 г. и в 2018 г. соответственно. Доля MRSA среди штаммов *S. aureus* составляет 56% в 2018 г. Средний уровень потребления АМП в ОР составляет 224,56 DBD. В 2018 г. 80% потребления АМП в ОР составляли три основные группы АМП: цефалоспорины – 27,23% (58,62 DBD), карбапенемы – 24,96% (53,73 DBD) и гликопептиды (ванкомицин) – 17,3% (37,25 DBD). Структура потребления АМП в целом соответствует данным микробиологического мониторинга раневого отделяемого.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, системные антимикробные препараты, потребление, ожоги, отделение реанимации и интенсивной терапии

EVALUATION OF MICROBIAL LANDSCAPE AND CONSUMPTION OF ANTIMICROBIAL PREPARATIONS IN BURN REANIMATION OF THE REGIONAL CLINICAL HOSPITAL OF KRASNOYARSK

Morozova A.V.¹, Bochanova E.N.², Degtyarev D.I.², Klimets A.A.², Babushkin V.A.², Kurts E.M.³, Kopitko L.N.³, Sarmatova N.I.³, Khokhlova O.E.²

¹Regional State Budgetary Institution of Health «Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 named. I.S. Berzona», Krasnoyarsk, e-mail: frost962@mail.ru;

²Voyno-Yasenezkiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, e-mail: bochanova@list.ru;

³Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, e-mail: kurs72_72@mail.ru

Objective: to conduct a comparative analysis of the microbial landscape and the consumption of systemic antimicrobial drugs (AMD) in the burn resuscitation (BR) of a large multidisciplinary hospital in Krasnoyarsk for 2014-2018. The analysis of 2534 positive results of microbiological studies of wound discharge, obtained in BR for the period from 2014 till 2018 year. The resistance to AMD is determined by the disco - diffusion method in accordance with the CLSI standards. The sensitivity of staphylococci to oxacillin was determined by screening in accordance with the recommendations of CLSI. The production of metallobetalactamase (MBL) was studied in 253 strains of *Pseudomonas aeruginosa* using the phenotypic method of «double disks with EDTA». The production of betalactamase extended-spectrum (ESBL) in

enterobacteria was determined using the phenotypic method of «double disks». AMD sensitivity analysis was performed using the Microbe-2 program. Data on the consumption of the AMD in the OR for 2014 - 2018 (9 months) obtained from the database KKB 1C: Pharmacy. The estimation of consumption of AMD was carried out according to ATS / DDD methodology, the result was obtained as the number of defined daily dose (DDD) per 100 bed-days (DBD). Gram-negative microflora dominates in the structure of the microbial landscape of burn wounds: from 62% in 2014 to 67% in 2018, the share of ESBL producers was 76% in 2018, and among *Pseudomonas aeruginosa* the proportion of strains producing MBL is 68% in 2018. Gram-positive bacteria make up 35% and 32% in 2014 and in 2018, respectively. The share of MRSA among *S. aureus* strains is 56% in 2018. The average consumption of AMD in the BR is 224.56 DBD. In 2018, 80% of the AMD consumption in BR were three main groups of AMD: cephalosporins - 27.23% (58.62 DBD), carbapenems - 24.96% (53.73 DBD) and glycopeptides (vancomycin) - 17, 3% (37.25 DBD). The structure of AMD consumption, in general, corresponds to the data of microbiological monitoring of wound discharge.

Keywords: pharmacoepidemiology, systemic antimicrobials, expenditures, burns, intensive care unit

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ожоги представляют глобальную проблему в области здравоохранения: по оценкам, в мире ежегодно происходит 180 000 случаев смерти от ожогов. Несмертельные ожоги являются одной из основных причин заболеваемости, включая длительную госпитализацию, обезображивание и инвалидность, часто сопровождаемые стигматизацией и неприятием [1]. Так, по данным 70 медицинских организаций, за медицинской помощью в течение года обратились более 60 тысяч человек с термической травмой, из них около 40 тысяч пациентов были госпитализированы в ожоговые центры, ожоговые отделения, отделения с выделенными для лечения ожогов койками. Среди госпитализированных взрослых пациентов у 6,1% больных травма закончилась летальным исходом [2]. Наиболее частой причиной смерти обожженных является инфекция, на долю которой, по данным отдельных авторов, приходится 76,3% в структуре летальности пострадавших от ожогов [3]. Помимо непосредственной опасности для жизни больного, длительное существование инфекции приводит к задержке процесса заживления ожоговых ран и способствует избыточному рубцеванию [4].

Этиология возбудителей при инфицированных ожогах, как правило, полимикробная, включающая *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Streptococcus pyogenes* [5, 6]. Основными возбудителями инфекционных осложнений у обожженных в США являются метициллинчувствительные *Staphylococcus aureus* (MSSA) (19,6%), *Enterococcus faecalis* (12,5%), метициллинрезистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA) (19,6%) [7]. В России значительную роль играют неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб) родов *Pseudomonas* и *Acinetobacter* (38%), а также *Staphylococcus aureus* (38,7%), среди которых доля MRSA достигает 62,2% [8].

Факторами риска летальности при ожогах являются неадекватная антимикробная терапия, либо адекватная, но начало которой отсрочено более чем на 24 часа; имеющиеся MRSA и метициллинрезистентные *Staphylococcus epidermalis* (MRSE) штаммы микроорганизмов; шок; возраст (дети до 10 лет и взрослые старше 60 лет); наличие

сопутствующих заболеваний; несанированный первичный локус инфекции [9]. Таким образом, одной из основных составляющих лечения больных с термической травмой является адекватная антимикробная защита пациента.

Назначение антимикробных препаратов обожженным должно основываться на комплексной оценке их состояния с учетом обширности повреждения, его глубины, стадии ожоговой болезни, ее осложнений, степени обсемененности микрофлорой ожоговых ран, иммунного статуса, а также возраста больного, характера и тяжести сопутствующей патологии [10]. Рекомендации по эмпирической терапии нозокомиальных инфекций мягких тканей и сепсиса у ожоговых больных должны быть основаны на результатах локального мониторинга микробной флоры и ее антибиотикочувствительности [6]. Объективно оценить потребление антимикробных препаратов (АМП) в реальной клинической практике возможно при помощи методологии АТС/DDD, в которой единицей измерения потребления лекарственных средств является DDD (Defined Daily Dose) – средняя поддерживающая доза лекарственного средства, применяемого по его основному показанию у взрослых пациентов. Использование системы АТС/DDD позволяет исследовать тенденции в использовании антимикробных препаратов во времени и в различных условиях [11].

В Красноярском крае основной базой лечения обожженных пациентов является ожоговый центр (ОЦ) краевой клинической больницы (ККБ). В состав центра входит отделение ожоговой реанимации (ОР), в котором ежегодно получают помощь более 300 пациентов. Для планирования и проведения эффективной эмпирической антимикробной терапии, прогнозирования резистентности основных возбудителей бактериальных инфекций необходимы локальный мониторинг микрофлоры и оценка уровня потребления АМП.

Цель исследования – изучение микробного пейзажа и уровня потребления АМП в ОР ККБ за 2014–2018 гг.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ 2534 положительных результатов микробиологических исследований раневого отделяемого, полученных в отделении ожоговой реанимации за период с 2014 г. по 2018 г. Видовую принадлежность выделенных штаммов определяли в соответствии с приказом МЗ СССР от 22.04.1985 № 535. Резистентность к АМП определена диско-диффузионным методом в соответствии со стандартами Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Чувствительность стафилококков к оксациллину определяли методом скрининга в соответствии с рекомендациями CLSI. Продукция металлобеталактамаз (МБЛ) изучена у 253 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* с помощью фенотипического метода «двойных дисков с ЭДТА». Продукцию беталактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) у энтеробактерий определяли с помощью фенотипического метода «двойных дисков» на

среде Мюллера–Хинтона с использованием дисков BIORAD. Для внутрилабораторного контроля определения антибиотикочувствительности и метициллинрезистентности использовали референс-штаммы из коллекции American Type Culture Collection (ATCC). Анализ чувствительности к АМП проведен с использованием программы «Микроб-2». Сведения о расходе АМП в ОР за 2014–2018 (9 месяцев) гг. получены из базы данных ККБ1С: Аптека. Сведения об общем количестве койко-дней и количестве пролеченных больных получены из годовых отчетов ККБ за анализируемый период. Оценка потребления АМП проведена по АТС/DDD методологии, результат получен в виде количества DDD на 100 койко-дней (DBD).

Результаты исследования и обсуждение

Анализ микробного пейзажа инфицированных ран у ожоговых больных за 2014–2018 гг. показал, что структура выделенных штаммов существенно не изменяется на протяжении всего периода наблюдения. В структуре микробного пейзажа ожоговых ран доминирует грамотрицательная микрофлора: от 62% в 2014 г. до 67% в 2018 г. Грамположительные бактерии составляли 35% и 32% в 2014 г. и в 2018 г. соответственно.

В структуре грамотрицательной флоры наибольшую долю представляют бактерии семейства *Enterobacteriaceae* (2014 г. – 22%; 2015 г. – 30%; 2016 г. – 22%; 2017 г. – 30%; 2018 г. – 21%), рода *Acinetobacter* (2014 г. – 20%; 2015 г. – 16%; 2016 г. – 19%; 2017 г. – 13%; 2018 г. – 20%) и рода *Pseudomonas* (2014 г. – 20%; 2015 г. – 21%; 2016 г. – 19%; 2017 г. – 22%; 2018 г. – 26%). Способность к продукции БЛРС была исследована у 386 штаммов бактерий рода *Enterobacteriaceae*, который был представлен видами *Klebsiella spp.*, *E.coli*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*. Продуценты БЛРС выявлены в 83% случаев в 2014 г., в 79% в 2015 г. и в 2016 г., в 84% в 2017 г., в 76% в 2018 г. Среди представителей рода *Pseudomonas spp.* подавляющее большинство микроорганизмов (89%) относилось к *P. aeruginosa*. Продукция МБЛ изучена у 253 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Доля штаммов – продуцентов МБЛ существенно не изменилась и составляет 69% и 68% в 2014 г. и в 2018 г. соответственно.

Грамположительная флора представлена подавляющим большинством бактерий рода *Staphylococcus* (2014 г. – 29%; 2015 г. – 25%; 2016 г. – 27%; 2017 г. – 26%; 2018 г. – 25%). Бактерии рода *Enterococcus* составляли 6–7% от общего количества микроорганизмов. Видовой состав рода *Staphylococcus* включал коагулазоположительные виды (*S.aureus*) и был представлен коагулазонегативными стафилококками (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*). Доля *S. aureus* составила более 70% от числа изолированных культур, из них в 2014 г. 70% выделенных микроорганизмов были определены как MRSA, затем постепенно к 2018 г. доля MRSA снизилась до 56%.

Таким образом, анализ микробного пейзажа инфицированных ран у ожоговых больных показал наличие высокой доли «проблемных» грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, требующих как особого внимания клиницистов при выборе АМП, так и проведения комплексных, постоянно действующих мероприятий для стабилизации ситуации с их распространением [12].

Результат фармакоэпидемиологического анализа показал, что потребление АМП в ОР в динамике по годам отличается не более чем на 11,25%. Потребление АМП в 2014 г. и в 2016 г. находилось на уровне 238,36 DBD и 244,76 DBD соответственно, а в 2015 г., 2017 г. и в 2018 г. – на уровне 212,87 – 211,57 – 215,28 DBD соответственно. При этом имеет место изменение структуры потребления АМП.

Пенициллины. Из препаратов этой группы в ОР применяются только ингибитор – защищенные пенициллины, такие как амоксициллин / клавуланат, ампициллин / сульбактам и пиперациллин / тазобактам. Суммарный уровень потребления ингибиторзащищенных аминопенициллинов был наибольшим в 2015 г. – 32,61 DBD, что составляло 15,32% от общего уровня потребления АМП. В 2014 г., 2016 г., 2017 г., и в 2018 г. уровень потребления составлял 12,5 DBD, 4,12 DBD, 15,67 DBD и 8,84 DBD соответственно. Потребление пиперациллина / тазобактама снизилось от 10,82 DBD в 2014 г. до 1,32 DBD в 2018 г.

Цефалоспорины. В целом потребление цефалоспоринов за период с 2014 по 2018 гг. сохраняется на уровне 69,84–58,62 DBD, что составляет около 30% от общего уровня потребления antimicrobных препаратов. Основная доля потребления цефалоспоринов приходится на цефоперазон / сульбактам (23,18 и 35,90 DBD в 2014 г. и 2018 г. соответственно) и цефтриаксон (22,98 и 19,83 DBD в 2014 г. и 2018 г. соответственно). Потребление цефтаролина – цефалоспорина, активного в отношении MRSA [13], увеличилось от 0,13 DBD в 2014 г. до 2,51 DBD в 2018 г., но не превысило 5% от общего уровня потребления цефалоспоринов.

Карбапенемы. За анализируемый период потребление карбапенемов в ОР увеличилось практически в 2 раза: от 13,14 DBD в 2014 г. до 24,96 DBD в 2018 г. за счет увеличения потребления имипенема / циластатина. Доля имипенема в общем уровне карбапенемов также выросла от 36,3% до 75,3% в 2014 г. и 2018 г. соответственно. Наименьший уровень потребления отмечен для препаратов дорипенем и эртапенем.

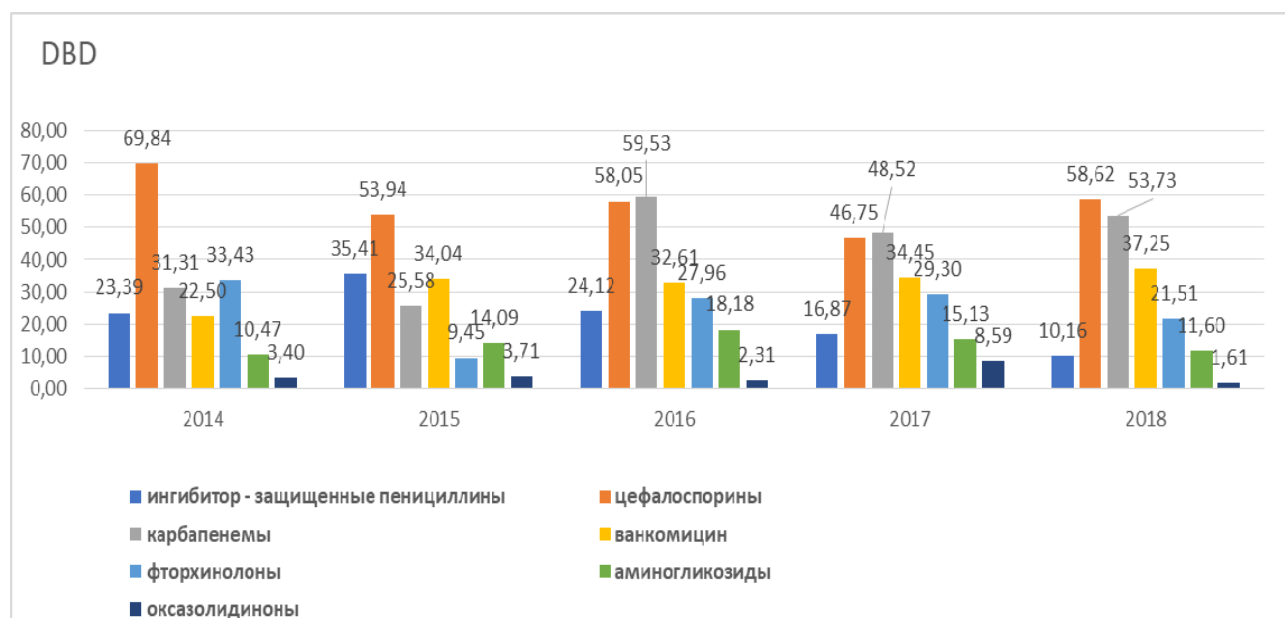
Гликопептиды. Ванкомицин применяется в ОР в качестве основного антиMRSA препарата. Потребление ванкомицина стабильно увеличивается от уровня 22,5 DBD в 2014 г. до 37,25 DBD в 2018 г. Тейкопланин в ОР не применялся.

Оксазолидиноны. Потребление линезолида нестабильно, находится на уровне 3,40 DBD, 3,71 DBD, 2,31 DBD, 8,59 DBD и 1,61 DBD в 2014–2018 гг. соответственно.

Фторхинолоны. В целом уровень потребления фторхинолонов снизился на 35,6%: от 33,43 DBD в 2014 г. до 21,51 DBD в 2018 г. – за счет сокращения потребления «ранних» фторхинолонов, таких как ципрофлоксацин. При этом уровень потребления «респираторных фторхинолонов» стабильно увеличивается, в основном за счет увеличения потребления левофлоксацина: от 7,58 DBD в 2014 г. до 17,86 DBD в 2018 г. Доля левофлоксацина в общем уровне потребления фторхинолонов увеличилась от 22,6% до 83,2%.

Аминогликозиды. За анализируемый период потребление аминогликозидов II–III поколения находится на уровне 10,46 DBD в 2014 г. до 11,6 DBD в 2018 г. Увеличение потребления аминогликозидов отмечалось в 2016–2017 гг. и составляло 18,8 DBD и 15,3 DBD соответственно. Потребление амикацина составляет от 92% до 98% в группе аминогликозидов.

В целом анализ потребления АМП в ОР показал стабильно высокое потребление цефалоспоринов, рост потребления карбапенемов и гликопептидов (рис.).



Структура потребления АМП в ожоговой реанимации ККБ в 2014–2018 гг.

Средний уровень потребления АМП в ОР ККБ на уровне 224,56 DBD превышает в 2 раза средний уровень потребления АМП в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильных стационаров Российской Федерации и Республики Беларусь, составляющий 122,5–133,8 DBD [14], что может быть вызвано, с учетом профиля ОР, более высокой долей пациентов, нуждающихся в проведении системной комбинированной антимикробной терапии. В 2018 г. 80% потребления АМП в ожоговой реанимации ККБ составляли три основные группы АМП: цефалоспорины – 27,23% (58,62 DBD), карбапенемы – 24,96% (53,73 DBD) и гликопептиды (ванкомицин) – 17,3% (37,25 DBD). Указанные препараты являются препаратами выбора при лечении инфекционных осложнений

термической травмы. При этом достоверно доказано влияние применения цефалоспоринов на вероятность развития инфекций, вызванных продуцирующими БЛРС штаммами энтеробактерий, а повышение потребления карбапенемов приводит к повышению риска возникновения инфекций, вызванных МБЛ штаммами *Pseudomonas aeruginosa* [14]. Обращает внимание отсутствие потребления полимиксина при наличии микроорганизмов – продуцентов МБЛ.

Выводы

1. В структуре микробного пейзажа ожоговых ран в ОР доминирует грамотрицательная микрофлора, при этом доля «проблемных» возбудителей, таких как *Klebsiella spp.*, *E.coli*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* – продуцентов БЛРС, и доля штаммов *Pseudomonas aeruginosa* – продуцентов МБЛ превышает 60% в каждой группе. Среди грамположительных бактерий лидирует *S. aureus*, доля MRSA превышает 50%.
2. Структура потребления АМП в целом соответствует данным микробиологического мониторинга раневого отделяемого. Увеличение потребления карбапенемов связано с увеличением доли «проблемных» возбудителей, но в свою очередь может быть причиной увеличения распространения полирезистентных бактерий в ОР, что требует переоценки практики использования АМП, а также ее влияния на эпидемическую ситуацию как в ОР, так и в стационаре в целом.
3. Для лечения инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* – продуцентами МБЛ, необходимо обеспечить возможность потребления полимиксина, отсутствующего в ОР за анализируемый период.

Список литературы

1. Ожоги: информационный бюллетень ВОЗ (март 2018). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.whois.com/mediacentre/factsheets/fs365/ru/> (дата обращения 01.03.2019).
2. Алексеев А.А., Тюрников Ю.И. Статистический анализ работы ожоговых стационаров России за 2017год // Инновационные технологии лечения ожогов и ран: достижения и перспективы: сборник тезисов Всероссийского симпозиума с международным участием (Москва, 22-24 ноября 2018 г.). [Электронный ресурс]. URL: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-nauchny-h-rabot-chast-pervaya/> (дата обращения 01.03.2019).
3. McManus W.F., Meason A.D., Pruitt B.A. Excision of the burn wound in patients with large burns. Arch Surg. 1989. vol. 124. no. 6. P. 718–720.
4. Алексеев А.А., Крутиков М.Г., Яковлев В.П. Ожоговая инфекция: этиология, патогенез,

диагностика, профилактика и лечение. М.: Вузовская книга, 2010. 413 с.

5. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия. М.: Медицинское Информационное Агентство, 2017. 400 с.
6. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации. М.: ПК «БЛОК НОУТ», 2009. 89 с.
7. Collier J., Gottlieb L.J., Alverdy J.C. Stochasticity among antibiotic-resistance profiles of common burn-related pathogens over a six-year period a Zachary. *Surgical infections*. 2017. vol. 18. no. 3. P. 327-335.
8. Хохлова О.Е., Перьянова О.В., Владимиров И.В., Мацкевич В.А., Поткина Н.К., Капшук Д.Н., Копытко Л.Н., Гостев В.В., Сидоренко С.В., Ивао Я., Ямамото Т. Микробиологический мониторинг гнойных осложнений у ожоговых больных и молекулярно-генетические особенности метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) // Антибиотики и химиотерапия. 2017. № 9-10. С. 27-33.
9. Яковлев С.В. Системная антибактериальная терапия ожоговой болезни // Фундаментальные исследования. 2013. № 3-1. С. 184-188.
10. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Крутиков М.Г., Тюрников Ю.И., Богданов С.Б. Местное консервативное лечение ран на этапах оказания помощи пострадавшим от ожогов: методические рекомендации // Общероссийская общественная организация «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов». 2014. [Электронный ресурс]. URL: <https://mzur.ru/upload/Местное%20консервативное%20лечение%20обоженных.pdf> (дата обращения 01.03.2019).
11. Чеберда А.Е. Исследования потребления лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2017. № 1. С. 42-45.
12. Черненькая Т.В., Годков М.А. «Проблемные» полирезистентные бактерии — возбудители внутрибольничных инфекций у пациентов в критических состояниях (обзор литературы) // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2015. № 3. С. 30-35.
13. Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефтаролин – sui generis // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013. № 2. С. 124-130.
14. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Мищенко В.М., Павлюков Р.А., Козлов С.Н., Абубакирова А.И., Бережанский Б.В., Зубарева Н.А., Карпов И.А., Палютин Ш.Х., Портнягина У.С., Самуйло Е.К. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в отделениях реанимации и интенсивной терапии многопрофильных стационаров Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная

химиотерапия. 2014. № 4. С. 294-311.