

ПОСТРОЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОГО ПРОГНОЗА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ И КАЧЕСТВЕННЫХ СВОЙСТВ *K. PNEUMONIAE* КАК ОСНОВНОГО ВОЗБУДИТЕЛЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ**© Фоминых С.Г.¹, Данилов А.И.², Кальченко Е.В.¹, Гонношенко В.Н.¹, Хайкина Е.В.², Евсеев А.В.²**¹Омский государственный медицинский университет, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Построить интервальный прогноз для выявления лидирующего возбудителя нозокомиальной пневмонии в этиологической структуре и оценить перспективу использования основных антимикробных препаратов при данной патологии.

Методика. Объектом исследования явилась больница скорой медицинской помощи, рассчитанная на 660 коек, оказывающая неотложную медицинскую помощь жителям крупного промышленного города с населением больше миллиона человек. Бактериологическое исследование мокроты осуществляли стандартным диско-диффузионным методом. Эпидемиологический контроль над респираторными патогенами осуществлялся пассивным способом на среднем уровне, предполагающим забор всех возбудителей НП у госпитализированных пациентов в определенный промежуток времени (за год) на протяжении периода с 2005 по 2018 гг. Для оценки качественных свойств микроорганизмов использовали метод построения гистограмм (с использованием прикладного пакета компьютерных программ «Statistica 8»).

Результаты. На основании данных мониторинга количественных и качественных свойств возбудителей нозокомиальной пневмонии у пациентов, находящихся на лечении в больнице скорой медицинской помощи, полученных за 14-летний период наблюдения установлено лидирующее положение *K. pneumoniae*, со средним значением доли этого микроорганизма, равным 31,78%±1,23. Экстраполяция метода интервального прогнозирования на качественные характеристики *K. pneumoniae* по средней величине диаметра зоны торможения роста колоний *K. pneumoniae*, вызываемого цефтриаксоном, цефоперазоном/сульбактамом, имипенемом/циластатинем, меропенемом, амикацином и ципрофлоксацином позволило определить, что потенциал цефоперазона/сульбактама и имипенема/циластатина находится в диапазоне 75-100% возможной эффективности, меропенема – 50%, амикацина – 25-50%. Перспективы применения цефтриаксона и ципрофлоксацина для лечения больных с нозокомиальной пневмонией не обнаружено.

Заключение. Построение интервального поискового прогноза позволяет выявить определённого лидирующего возбудителя нозокомиальной пневмонии в этиологической структуре и оценить перспективу использования тех или иных антимикробных препаратов.

Ключевые слова: пневмония, этиология, *K. pneumoniae*, резистентность, антибиотики

CONSTRUCTION OF AN INTERVAL FORECAST OF QUANTITATIVE AND QUALITATIVE PROPERTIES OF *K. pneumoniae* AS THE MAIN CAUSATIVE AGENT OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA
Fominykh S.G.¹, Danilov A.I.², Kalchenko E.V.¹, Gonnoshenko V.N.¹, Khaykina E.V.², Evseev A.V.²¹Omsk State Medical University, 12 Lenin Street, Omsk, 644099, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To construct an interval prognosis for the detection of the leading causative agent of nosocomial pneumonia in the etiological structure and to assess the prospects for the use of the main antimicrobial drugs in this pathology.

Methods. The object of the study was an emergency hospital, designed for 660 beds, providing emergency medical care to residents of a large industrial city with a population of more than a million

people. Bacteriological examination of sputum was carried out by the standard disc-diffusion method. Epidemiological control of respiratory pathogens was carried out in a passive way at an average level, involving the collection of all pathogens of NP in hospitalized patients in a certain period of time (per year) during the period from 2005 to 2018. To assess the qualitative properties of microorganisms, we used the method of constructing histograms (using the application package of computer programs "Statistica 8»).

Results. Based on the data of monitoring the quantitative and qualitative properties of causative agents of nosocomial pneumonia in patients treated in an emergency hospital, obtained over a 14-year follow-up period, the leading position of *K. pneumoniae* was established, with an average value of the proportion of this microorganism equal to $31.78 \pm 1.23\%$. Extrapolation of the interval prediction method to the qualitative characteristics of *K. pneumoniae* by the average diameter of the zone of inhibition of the growth of *K. pneumoniae* colonies. *pneumoniae* caused by ceftriaxone, cefoperazone/sulbactam, imipenem/cilastatin, meropenem, amikacin and ciprofloxacin allowed us to determine that the potential of cefoperazone/sulbactam and imipenem/cilastatin is in the range of 75-100% of possible efficacy, meropenem-50%, amikacin-25-50%. Prospects for the use of ceftriaxone and ciprofloxacin for the treatment of patients with nosocomial pneumonia were not found.

Conclusion. The construction of an interval search forecast allows us to identify a certain leading causative agent of nosocomial pneumonia in the etiological structure and assess the prospects for the use of certain antimicrobial agents.

Keywords: *pneumoniae*, etiology, *K. pneumoniae*, resistance, antibiotics

Введение

Нозокомиальная пневмония (НП) существенно повышает атрибутивную летальность у госпитализированных пациентов. Необходимость немедленного назначения антибиотиков при первом подозрении на бактериальное воспаление диктует необходимость эмпирического выбора антимикробного препарата (АМП). Ошибка в выборе стартового антибиотика существенно снижает шансы пациента на благоприятный исход [6, 7]. В связи с этим, представляется актуальным применение метода интервального прогнозирования для оценки количественных и качественных свойств ведущего возбудителя НП.

Среди возбудителей НП наиболее часто выделяют представители семейства Enterobacteriaceae, неферментирующие микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*), а также *Staphylococcus aureus*. В последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей ИЭ к антимикробным препаратам [6].

Цель исследования – построить интервальный прогноз изменения величины долевого участия *K. pneumoniae* в этиологической структуре НП и динамики потенциала АМП, применяемых для лечения больных с НП.

Методика

Объектом исследования явилась больница скорой медицинской помощи, рассчитанная на 660 коек, оказывающая неотложную медицинскую помощь жителям крупного промышленного города с населением больше миллиона человек. Бактериологическое исследование мокроты осуществляли стандартным диско-диффузионным методом [3, 4].

Эпидемиологический контроль над респираторными патогенами осуществлялся пассивным способом на среднем уровне, предполагающим забор всех возбудителей НП у госпитализированных пациентов в определенный промежуток времени (за год) на протяжении периода с 2005 по 2018 гг.

Для оценки качественных свойств микроорганизмов использовали метод построения гистограмм (с использованием прикладного пакета компьютерных программ «Statistica 8»). Для удобства сравнения результатов акцент делали на среднем значении (d) диаметра зоны торможения роста тестируемых колоний микроорганизма под воздействием исследуемого препарата, а также медиане (M), верхнем (V_{25}) и нижнем квартилях (V_{75}), свидетельствующих о 50% частоте встречаемости признака, 25% и 75%, соответственно. Статистическим методом строили

интервальный прогноз величины доли *K. pneumoniae* в этиологической структуре НП на основании непрерывного наблюдения в течение 14 лет [1, 2].

Для построения интервального прогноза качественных свойств *K. pneumoniae* из совокупности статистических параметров выбрали среднее значение диаметра зоны торможения роста колоний (d) цефтриаксоном, цефоперазоном/сульбактамом, имипенемом/циластатиним, меропенемом, амикацином и ципрофлоксацином. и оценивали возможную динамику качественных свойств *K. pneumoniae* по отношению к цефтриаксону, цефоперазону/сульбактаму, амикацину, ципрофлоксацину, имипенему/циластатину и меропенему как наиболее применимыми АМП при лечении госпитализированных пациентов с НП.

Результаты исследования

За весь период наблюдения с 2005 по 2018 гг. микробиологическому исследованию подвергли 3902 анализа мокроты пациентов с НП, в среднем $278 \pm 35,91$ анализов в год. В каждый год четырнадцатилетнего периода исследования лидером среди возбудителей НП обнаруживалась *K. pneumoniae* (табл. 1).

Таблица 1. Структура респираторных патогенов по данным БУЗОО «ГК БСМП №1»

Микроорганизм, %	Год наблюдения						
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<i>K. pneumoniae</i>	28,47	29,95	27,78	36,75	31,49	26,64	32,59
<i>S. aureus</i>	20,68	20,65	22,42	23,45	19,43	18,14	16,52
<i>P. aeruginosa</i>	15,01	13,41	15,52	8,79	12,06	10,68	11,05
<i>S. epidermidis</i>	10,91	3,46	8,61	4,96	8,51	9,3	9,82
<i>C. albicans</i>	8,82	8,63	6,35	5,86	8,51	7,58	8,93
<i>E.coli</i>	2,55	2,38	5,28	4,51	5,96	10,79	8,93
<i>S.pyogenes</i>	0,57	5,95	2,11	5,3	5,82	0,34	4,58
<i>P.mirabilis</i>	0,57	9,62	5,52	6,54	3,26	7,81	3,91
<i>A. baumannii</i>	1,7	0,86	2,44	0,56	1,42	0,46	1,12
<i>S. pneumoniae</i>	0,14	0,22	0	0,11	1,42	2,07	1,67
<i>S. agalactiae</i>	1,84	0,86	0,32	0	0,99	0,34	0,67
<i>P. vulgaris</i>	0,85	1,95	2,44	1,47	0,43	0,8	0,22
<i>A. niger</i>	0	0	0	0	0,28	0,11	0
<i>E. faecalis</i>	7,65	0,65	2,84	0,56	0,14	0,57	0,33
<i>Citrobacter spp.</i>	0,14	0,22	0	0	0,14	0	0,11
<i>Enterobacter spp.</i>	0	0	0	0,11	0,14	0	0,33
<i>Serratia spp.</i>	0	0,22	0	0	0	0,23	0
<i>P. rettgeri</i>	0,14	0,32	0	0,11	0	0,11	0,11
<i>S. viridans</i>	0,28	0,22	0	0	0	0	0
<i>K. oxytoca</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. krusei</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>S. haemolyticus</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>M. morgani</i>	0	0	0	0	0	0	0
Число исследований	216	301	233	190	138	233	250

Так, среднее величина долевого участия *K. pneumoniae* в этиологической структуре составило $31,78 \pm 1,23\%$ (табл. 2), в то время как на долю *S. aureus* пришлось $15,67 \pm 1,48\%$, *P. aeruginosa* – $12,40 \pm 0,95\%$, *C. albicans* – $8,17 \pm 0,66\%$, а *E. coli* – $5,47 \pm 0,71\%$ (табл. 2).

Таблица 2. Величины средних долей доминирующих респираторных патогенов и стандартная ошибка среднего значения по данным БУЗОО ГК БСМП №1 за период 2005-2018 гг.

Вид возбудителя	Среднее значение доли, % (M±m)	Вид возбудителя	Среднее значение доли, % (M±m)
<i>K. pneumoniae</i>	31,78±1,23	<i>S.epidermidis</i>	8,29±0,63
<i>S.aureus</i>	15,67±1,48	<i>C. albicans</i>	8,17±0,66
<i>P. aeruginosa</i>	12,40±0,95	<i>E. coli</i>	5,47±0,71

Построение интервального прогноза представительства *K. pneumoniae* в этиологии НП (рис. 1) позволяет ожидать, что в 2019 г. на долю *K. pneumoniae* придется 33,92%, в 2020 г. – 34,21%, в 2021 г. – 34,49%, ошибка прогноза составляет 4,21%, линия тренда – степенная. Таким образом, в ближайшие 3 года *K. pneumoniae* сохранит свое лидирующее положение в структуре респираторных патогенов.

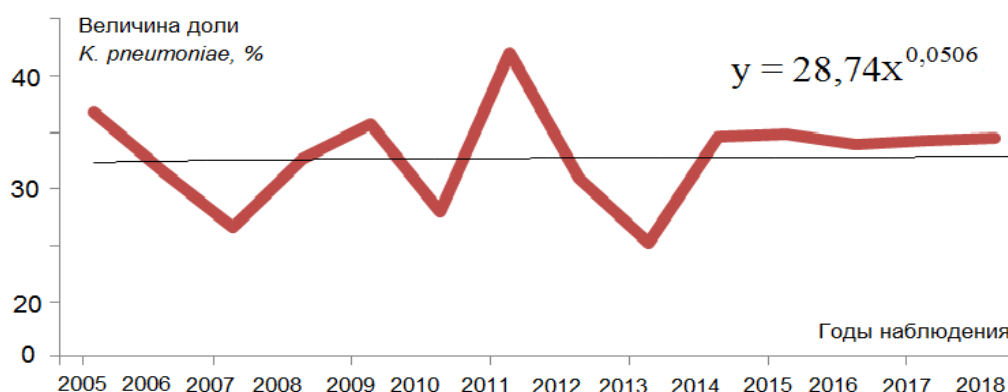


Рис. 1. Интервальное прогнозирование изменения величины доли *K. pneumoniae* в структуре этиологии нозокомиальной пневмонии. По оси X – год наблюдения, по оси Y – величина доли *K. pneumoniae* в %, линия тренда – степенная

В связи с этим, представляется особенно важным выявить потенциально наиболее эффективные АМП для лечения пациентов с НП, вызванной *K. pneumoniae*. При проведении ежегодного мониторинга качественных свойств какого-либо возбудителя методом гистограмм нами оценивается ряд параметров чувствительности резистентности к определенным антибактериальным препаратам. В 2018 г. оценивая качественные свойства «респираторной» *K. pneumoniae* удалось установить, что 75-100% перспектива эффективного использования при НП клебсиеллезной этиологии имеется только у цефоперазона/сульбактама (d=21,24 мм, M=25 мм, V₂₅=13 мм, V₇₅=26 мм при K=16 мм) и меропенема (d=17,34 мм, M=24 мм, V₂₅=0 мм, V₇₅=25 мм при K=16 мм), 50% вероятность отмечена у имипенема/циластатина (d=13,52 мм, M=16 мм, V₂₅=0 мм, V₇₅=25 мм при K=16 мм, табл. 3).

Таблица 3. Показатели гистограммы признаков чувствительности к антимикробным препаратам колоний *K. pneumoniae*, полученных из мокроты, в 2018 г.

Препарат	n	m	M	V ₂₅	V ₇₅	K
Цефтриаксон	253	1,58	0	0	0	21
Цефепим	201	2,86	0	0	0	18
Цефоперазон/сульбактам	99	21,24	25	13	26	16
Амикацин	270	10,09	10	0	21	17
Ципрофлоксацин	108	2,37	0	0	0	21
Левифлоксацин	140	5,69	0	0	5	17
Моксифлоксацин	60	1,58	0	0	23	18
Имипенем/циластатин	67	13,52	16	0	25	16
Меропенем	105	17,34	24	0	25	16

Примечание: n – количество исследований, m – среднее значение диаметра торможения зоны роста колоний исследуемого микроорганизма тестируемым препаратом (мм), M- медиана (мм), V₂₅ – нижний квартиль (мм); V₇₅ – верхний квартиль (мм), K – контрольное значение (мм)

Показатели чувствительности к другим АМП, заявленным в данном исследовании, как теоретически возможные для лечения больных с НП, вызванной *K. pneumoniae* [5], оказались критически низкими. В частности, перспектива успешного применения цефтриаксона, к которому зафиксированы d=1,58 мм, M, V₂₅, V₇₅=0 мм при K=21 мм и ципрофлоксацина d=2,37 мм, M, V₂₅, V₇₅=0 мм при K=21 мм может быть оценена как нулевая, а амикацина как не превышающая 25%-ную вероятность, так как d=10,09 мм, M=10 мм, V₂₅=0 мм, V₇₅=21 мм при K=17 мм.

Исходя из того, что для построения интервального прогноза требуется наблюдение не менее чем за 7-летний период [6], а в настоящем исследовании период наблюдения составил 14 лет, мы предприняли попытку построения прогнозных значений не только для оценки количественных свойств *K. pneumoniae*, но и для описания ее качественных характеристик (по величине d, табл. 4).

Таблица 4. Средние значения (d) диаметров зон торможения роста (мм) колоний *K. pneumoniae*, полученных из мокроты, за период с 2005-2018 гг.

Год	Препарат					
	цефтриаксон	цефоперазон\сульбактам	имипенем/циластатин	меропенем	амикацин	ципрофлоксацин
2005	2,56	21,71	19,19	20,00	5,86	9,46
2006	0,78	10,06	19,85	21,09	7,25	6,76
2007	1,91	-	19,37	21,22	9,52	13,45
2008	-*	16,87	21,70	19,70	11,60	13,81
2009	-	24,57	23,94	23,17	10,03	9,97
2010	4,20	-	24,26	21,37	10,52	7,60
2011	4,76	21,93	21,38	17,21	13,48	8,24
2012	1,33	20,29	15,60	13,70	15,64	8,18
2013	1,96	20,04	19,48	17,91	12,14	7,13
2014	0	20,70	15,36	3,30	12,12	3,88
2015	1,12	18,95	9,34	13,33	10,08	1,99
2016	2,55	19,67	25,50	13,98	12,27	3,26
2017	1,91	19,95	24,60	20,32	12,90	4,76
2018	1,58	21,24	13,52	17,34	10,09	2,37
K	21	16	16	16	17	21

Примечание. * – исследование не проводилось

Оценка динамики среднего значения диаметра зоны торможения роста колоний *K. pneumoniae* (d) показала, что наиболее значимым потенциалом эффективности обладают цефоперазон/сульбактам и имипенем/циластатин (рис. 2).

Так, значения прогнозных d на период 2019-21 гг. составили 21,29; 21,54 и 21,79 мм для цефоперазона/сульбактама (ошибка прогноза $\pm 3,56$) и 17,86, 17,61 и 17,36 мм для имипенема/циластатина при ошибке прогноза, равной $\pm 4,61$ мм. В то же время, интервальный прогноз показал снижение потенциала меропенема до 50%-го уровня, поскольку прогнозные значения d на ближайшие 3 года оказались равными 13,02; 12,43; 11,85 мм (ошибка прогноза $\pm 4,66$ мм), но и при этом отмечен некоторый рост потенциала амикацина, прогнозные значения d к которому составили 13,42; 13,74 и 14,57 мм (ошибка прогноза $\pm 2,17$). Значения d к ципрофлоксацину и в прогнозном формате оказались близкими к нулевому: 1,92; 1,22 и 0,51 мм при ошибке $\pm 2,38$.

Выводы

1. *K. pneumoniae* в этиологической структуре НП занимает лидирующее положение, на ее долю приходится $31,78 \pm 1,23\%$, что существенно больше, чем у других возбудителей НП.
2. Построение интервального прогноза величины долевого участия *K. pneumoniae* в этиологической НП позволило подтвердить ее лидирующее положение на период с 2019 по 2021 гг. с величинами долей, равными 33,92, 34,21 и 34,49%.

3. Прогноз динамики потенциала эффективности цефтриаксона, цефоперазона/сульбактама, имипенема/циластатина, меропенема, амикацина, ципрофлоксацина для лечения больных с НП показал, что потенциал эффективности в диапазоне 75-100% имеют цефоперазон/сульбактам, имипенем/циластин, 50% – меропенем, 25-50% – амикацин и ципрофлоксацин не имеет значимого уровня чувствительности для лечения пациентов с НП клебсиеллезной этиологии.

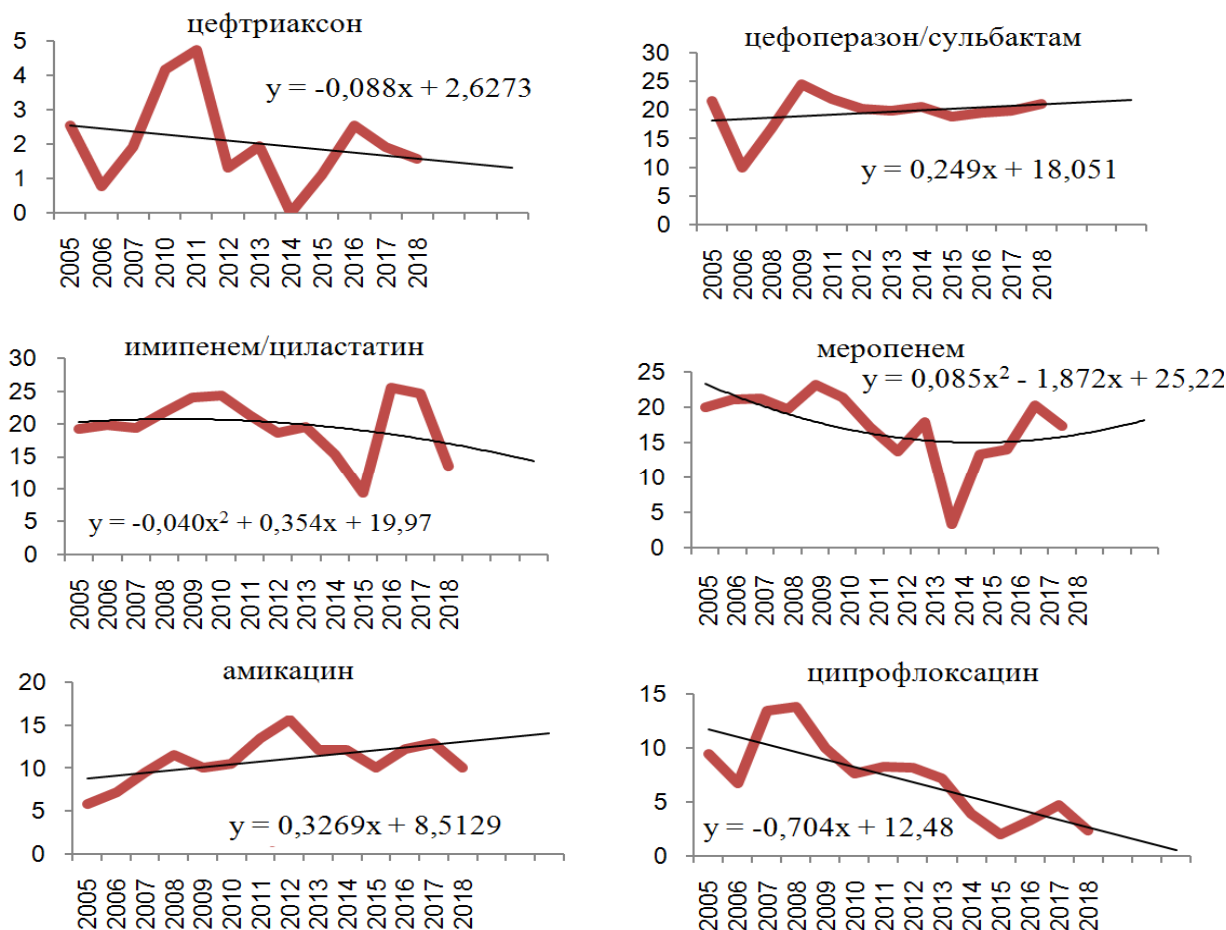


Рис. 2. Интервальное прогнозирование изменения среднего значения диаметра зоны торможения роста колоний *K. pneumoniae* под влиянием АМП. По оси X – год наблюдения, по оси Y – среднее значение диаметра зоны торможения роста колоний *K. pneumoniae* (мм), линия тренда – линейная во фрагментах с цефтриаксоном, цефоперазоном/сульбактамом, амикацином и ципрофлоксацином, с имипенемом/циластатином и меропенемом – полиномиальная

Литература (references)

1. Гудинова Ж.В. Дружелюбная статистика: анализ и прогнозирование: пошаговые инструкции: пособие для врачей, научных работников, студентов. – Омск: Изд-во ОмГМУ, 2007. – 56 с. [Gudinova Zh.V. *Druzheljubnaja statistika: analiz i prognozirovanie: poshagovye instrukcii: posobie dlja vrachej, nauchnyh rabotnikov, studentov*. Friendly Statistics: Analysis and forecasting: step-by-step instructions: a guide for doctors, researchers, and students. – Omsk: OmSMU Publishing House, 2007. – 56 p. (in Russian)]
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. 3-е изд. – М.: Медиасфера, 2006. – 312 с. [Rebrova O.Ju. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm Statistica. 3-e izd.* Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm Statistica. 3d ed. – Moscow, Mediasphere, 2006. – 312 p. (in Russian)]
3. Семина Н.А. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: метод. Рекомендации // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т.6, №4. – С.

- 306-359. [Semina N.A. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2004. – V.6, N4. – P. 306-359. (in Russian)]
4. Стецюк О.У., Решедько Г.К. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным методом. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т.3, №4. – С. 348-354. [Stetsyuk O.U., Reshedko G.K. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2001. – V.3, N.4. – P. 348-354. (in Russian)]
 5. Стречунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии. – Смоленск: МАКМАХ. – 2007. – 464 с. [Strachunskij L.S., Belousov Ju.B., Kozlov S.N. *Prakticheskoe rukovodstvo po antimikrobnoj himioterapii*. Practical guide to antimicrobial chemotherapy. – Smolensk: МАКМАХ, 2007. – 464 p. (in Russian)]
 6. Liapikon A., Valencia M., Torres A. et. al. Diagnosis and Treatment of Nosocomial Pneumonia // Respiratory System and Artificial Ventilation. – Springer: Milano, 2008. – P. 167-188.
 7. Lionel A.M., Richard G.W., Antonio A. et. al. American Thoracic Society /Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2005. – V.171. – P. 388-416.

Информация об авторах

Фоминых Стелла Геннадьевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stella_fominyh@mail.ru

Данилов Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Кальченко Елена Вячеславовна – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stella_fominyh@mail.ru

Гонношенко Василий Николаевич – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stella_fominyh@mail.ru

Хайкина Елена Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elenakhaykina@gmail.com

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hyroxia@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.