

I. С. Борисова, П. Е. Каплан, Д. О. Степанський

## ВИБІР РАЦІОНАЛЬНОЇ ЕМПІРИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ У ХВОРИХ НА ФОНІ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ З УРАХУВАННЯМ ЧУТЛИВОСТІ ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ: УВАГА НА *P. AERUGINOSA*

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпропетровськ, Україна

УДК 616.24-002-032

И. С. Борисова, П. Е. Каплан, Д. А. Степанский

### ВЫБОР РАЦИОНАЛЬНОЙ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ У БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С УЧЕТОМ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ: ВНИМАНИЕ НА *P. AERUGINOSA*

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепропетровск, Украина

Результаты исследования показали, что практически у трети из 209 больных госпитальными пневмониями на фоне онкогематологических заболеваний были выделены грамотрицательные штаммы *P. aeruginosa*. Получены данные о различной чувствительности изолятов *P. aeruginosa* демонстрируют необходимость дифференцированного назначения антибактериальных препаратов. Принципы эмпирической терапии должны учитывать данные о высокой локальной чувствительности *P. aeruginosa* к колистину, амикацину, меронему, цефепиму при выборе оптимальных схем лечения госпитальных пневмоний у больных с нарушениями иммунитета на фоне онкогематологических заболеваний.

**Ключевые слова:** госпитальная пневмония, антибактериальная терапия, онкогематологические заболевания, синегнойная палочка.

UDC 616.24-002-032

I. S. Borysova, P. E. Kaplan, D. O. Stepansky

### THE CHOICE OF RATIONAL EMPIRICAL TREATMENT OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA FOR PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES CONSIDERING THE SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL AGENTS: FOCUS ON *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

SI "Dnipropetrovsk Medical Academy MH of Ukraine", Dnipropetrovsk, Ukraine

The treatment of nosocomial pneumonia, caused by *P. aeruginosa*, in patients with hematologic malignancies is quite complicated and requires the data on local sensitivity of the microorganisms to antibacterial agents. In our study the frequency and antibiotic resistance of *P. aeruginosa* in patients with nosocomial pneumonia and concomitant severe disorders of the immune system due to the hematologic malignancies had been determined to develop rational strategies and tactics of empirical antimicrobial therapy. We have evaluated 209 patients with hospital-acquired pneumonia admitted to the Community Institution "Dnipropetrovsk City Clinical Hospital N 4" in 2011–2013. The diagnosis of hematologic malignancies and pneumonia had been established in accordance with approved morphological criteria. Microbiological examination of sputum and bronchoalveolar lavage fluid was performed by studying native smears with determination of the main morphological types and by using dense differential nutrient media. Determination of sensitivity of the selected bacterial isolates to antimicrobial agents was performed using disco-diffusion method in compliance with modern standards. It was determined, that gram-negative strains of *P. aeruginosa* were identified almost in one-third of the patients with hospital-acquired pneumonia and concomitant hematologic malignancies. The different sensitivity of *P. aeruginosa*, demonstrates the urgent need for a differentiated prescription of antibiotics. The principles of empirical antimicrobial therapy should take into account the data on a high local sensitivity of *P. aeruginosa* to colistin, amikacin, meropenem, and cefipime, while selecting the optimal treatment of nosocomial pneumonia in patients with impaired immunity due to hematologic malignancies.

**Key words:** hospital-acquired pneumonia, antibiotic therapy, hematologic malignancies, *Pseudomonas aeruginosa*.

Відповідно до сучасних настанов, госпітальна (нозокоміальна) пневмонія (ГП) — захворювання, що характеризується появою на рентгенограмі «нових» вогнищево-інфіль-

тративних змін у легенях через 48 год і більше після госпіталізації в поєднанні з клінічною симптоматикою, яка підтверджує їх інфекційну природу [7; 13]. Госпітальні пневмонії по-

сідають перше місце серед причин смерті від нозокоміальних інфекцій. Причиною смерті вони стають в 30–50 % випадків [1; 15; 16]. Пневмонія у хворих із вираженими пору-



шеннями імунітету, що отримують цитостатичну терапію, також виникає в умовах стаціонару [1; 2; 17]. Вивчаючи етіологію ГП, традиційно виділяють флору, характерну для ранніх пневмоній (до 5 діб) і пізніх пневмоній, що виникають у хворих після 5 діб перебування в умовах стаціонару. У першому випадку при мікробіологічному дослідженні частіше визначають збудники, притаманні негоспітальним пневмоніям (НП), у другому — флора змінюється на госпітальну. Численні багатоцентрові дослідження засвідчують, що провідним збудником пізніх госпітальних інфекцій є грамнегативна флора, яка виявляється у 20–75 % хворих на ГП [1; 2; 5; 17]. При цьому основними збудниками є *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Serratia spp.* За даними дослідження EPIC II у різних країнах світу, *P. aeruginosa* стає причиною ГП у 26,7 % хворих [3; 17]. Згідно результатам сучасних наукових досліджень, в останні десятиріччя частота виділення *P. aeruginosa* у хворих на фоні онкогематологічних захворювань значно підвищується і при подовжених термінах перебування в стаціонарі визначається у 50–61 % хворих [1]. Саме *P. aeruginosa* стає провідним фактором виникнення фатальних ГП, стаючи причиною летального кінця 50–70 % [17; 18].

*P. aeruginosa* — аеробна грамнегативна паличка, належить до групи грамнегативних неферментуючих бактерій (ГНФБ). Вона невимоглива до умов існування, здатна рости в дисцильованій воді, навіть існувати в деяких дезінфектантах. Поширена у природі: її виділяють з ґрунту, води, рослин. До 7 % здорових людей є носіями *P. aeruginosa* [19]. Тривалість транзитного носійства сьогодні не встановлена. Для людини *P. aeruginosa* є умовно-патогенним організмом,

ніколи не вражає здорові неушкоджені тканини. З другого боку, в організмі немає таких тканин, які в разі ушкодження або зниження захисних функцій не могли б піддатися її атаці. Тому, госпітальні інфекції, викликані *P. aeruginosa*, є досить поширеними: у 1897 р. офіційно зареєстровано перший спалах госпітальної інфекції, викликані *P. aeruginosa*.

У зв'язку з наявністю у *P. aeruginosa* різноманітних механізмів резистентності, непоодинокими є випадки виділення штамів цього мікроорганізму до більшості сучасних антибактеріальних препаратів (АБП) [19]. Тому лікування ГП, викликаних *P. aeruginosa*, досить складне та малоефективне без адекватного мікробіологічного контролю. Враховуючи погано прогнозовану чутливість *P. aeruginosa* до АБП і швидке формування вторинної резистентності у процесі лікування, виникає необхідність застосування в клінічній практиці максимальних доз АБП, а іноді й комбінованої терапії. Клінічні дослідження доводять, що не адекватна або несвоєчасно розпочата терапія синьогнійної інфекції призводить до вірогідного підвищення показника смертності хворих у 1,5–3 рази [13].

Отже, лікування ГП у хворих на фоні онкогематологічних захворювань, викликаних *P. aeruginosa*, — складне завдання, що потребує вивчення локальної чутливості даного мікроорганізму на сучасному етапі.

**Мета** дослідження — вивчити частоту визначення та стан резистентності ізолятів *P. aeruginosa* у хворих на госпітальні пневмонії з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань для розробки раціональної стратегії та тактики емпіричної антибактеріальної терапії.

#### Матеріали та методи дослідження

Досліджено 209 хворих на пневмонії з тяжкими порушен-

нями імунітету, які протягом 2011–2013 рр. на базі КЗ «Дніпропетровська міська багато-профільна клінічна лікарня № 4 ДОР» проходили стаціонарне лікування відповідно до стадії та нозологічної форми онкогематологічного захворювання. Вік хворих становив від 34 до 76 років. Серед досліджуваних — 76 жінки і 133 чоловіки. Діагноз онкогематологічного захворювання визначено відповідно до загально-прийнятих морфологічних і цитологічних, імунологічних та цитогенетичних (для мієлолейкозів) досліджень кісткового мозку, підрозділ гострих лейкозів визначали за FAB-класифікацією [11]. Діагноз пневмонії встановлювали відповідно до [7; 13].

Матеріалом для ідентифікації можливих збудників пневмонії були мокротиння та рідина бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ). Клінічний матеріал брали відповідно до рекомендацій вітчизняних і міжнародних методик [13]. Виконували бактеріоскопію забарвлених за Грамом зразків. За наявності в мазках мокротиння менше 25 лейкоцитів і більше 10 епітеліальних клітин у полі зору (при дослідженні не менше 8–10 полів зору при малому збільшенні) подальше дослідження не проводилось у зв'язку з високою імовірністю того, що матеріал є вмістом ротової порожнини. Якісне мікробіологічне дослідження проводили поетапно на густих диференціально-живильних середовищах, як-от: Блаурока, ЖСА, ЕНДО, Сабуро, кров'яний та шоколадний агарі. Виділення анаеробів проводили на збагаченому кров'яному агарі + 0,5 твін-80 в умовах анаеробного культивування в анаеростаті. Ступінь обсіменіння вихідного матеріалу визначали підрахунком кількості утворених колоній (КУО), які виростили з урахуванням ступеня розведення та об'єму засівної дози. Показники  $10^5$ – $10^6$



оцінювали як середній ступінь мікробного обсіменіння, понад  $10^6$  — як високий. Результати дослідження визнавали діагностично значущими, якщо в матеріалі, отриманому під час БАЛ, концентрація потенційного збудника становила  $10^4$  КУО/мл, при дослідженні мокротиння —  $10^6$  КУО/мл [13]. Обов'язково проводили мікробіологічне дослідження крові (два зразки венозної крові з різних вен з інтервалом 30 хв). Чутливість до АБП виділених ізолятів визначали диско-дифузійним методом (методом папірцевих індикаторних дисків). Добові культури мікроорганізмів розводили в стерильному ізотонічному розчині хлориду натрію до відповідності стандарту мутності 0,5 за МакФарландом і наносили на чашки з агаром Мюллера — Хінтона. Диски з АБП наносили за допомогою диспенсера. Антибіотична речовина, яка міститься в диску, дифундує в агар, створюючи довкола диску пригнічення росту. Активність АБП визначали за розміром діаметра зон через 16–18 год інкубації чашок при температурі 37 °С. Результати враховували шляхом вимірювання зони затримки росту мікробів за допомогою міліметрової лінійки. При діаметрі зони росту від 16 до 25 мм і більше штам оцінювали як чутливий; при діаметрі від 11 до 15 мм — помірно чутливий. При зоні затримки росту менше 10 мм чи повній відсутності йшлося про резистентність ізоляту до даного АБП [6; 8].

Використовували загальноприйняті показники — чутливі, помірно резистентні та резистентні. Для інтегральної характеристики використовували термін «нечутливі», що об'єднує помірно резистентні та резистентні мікроорганізми. Цей показник використовується у дослідженнях антибіотикорезистентності, що проводилися Європейською системою з нагляду за антибіотикорезистентністю (EARSS) АБП [16].

Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою стандартного пакета функцій "Microsoft Excel".

### Результати дослідження та їх обговорення

Характеристика хворих, а також дані, що характеризують основне захворювання (нозологічна форма, стадія, протокол лікування), та фактори, які впливали на перебіг пневмонії, наведені в табл. 1.

Розподіл у групі дослідження за нозологічними формами онкогематологічних захворювань був такий. У 45 (21,5 %) хворих групи дослідження пневмонія виникла на фоні гострого лімфобластного лейкозу; у 11 (5,3 %) хворих — на фоні гострого промієлоцитарного лейкозу; у 53 (25,4 %) хворих — на фоні гострого мієлобластного лейкозу; у 15 (7,2 %) хворих — на фоні апластичної анемії; у 21 (10,0) хворих — на фоні хронічного мієлолейкозу; у 37 (17,7 %) хворих — на фоні хронічного лімфолейкозу; у 11 (5,3 %) хворих — на фоні множинної мієломи, у 16 (7,6 %)

хворих — на фоні мієлодиспластичного синдрому. У групі дослідження було 111 (53,0 %) хворих з фебрильною нейтропенією (ФН) тривалістю у середньому понад 10 днів. Цим хворим були призначені АБП ще до підтвердження діагнозу ГП та до проведення мікробіологічного дослідження.

За результатами дослідження 209 хворих лише у 78 (37,3 %) випадках стало можливим визначити можливі бактеріальні збудники ГП в етіологічно значущій концентрації. У 112 (53,6 %) хворих групи дослідження бактеріальні збудники неможливо було визначити. У 19 (9,0 %) хворих стало можливим виділити бактеріальні збудники в концентраціях, менших за діагностично значущі: при дослідженні мокротиння  $<10^6$  КУО/мл, при дослідженні рідини БАЛ —  $<10^4$  КУО/мл. До таких випадків належали хворі, які до появи клінічних і рентгенологічних ознак ГП отримували АБП у зв'язку з ФН, що і ставало на заваді визначення у них етіологічного діагнозу.

Таблиця 1

### Характеристика хворих на госпітальну пневмонію з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкологічних захворювань крові

Параметри, що вивчаються	Значення
Усього, абс. (%)	209 (100)
Чоловіки	133 (63,3)
Жінки	76 (36,7)
Вік, років	34–76
Нейтропенія, абс. (%)	111 (53,0)
Середня кількість днів нейтропенії, абс.	13,2
ВПХТ, абс. (%)	19 (9)
Гострий лімфобластний лейкоз, абс. (%)	45 (21,5)
Гострий нелімфобластний лейкоз, абс. (%)	53 (25,4)
Гострий промієлоцитарний лейкоз, абс. (%)	11 (5,3)
Апластична анемія, абс. (%)	15 (7,2)
Хронічний мієлолейкоз, абс. (%)	21 (10,0)
Хронічний лімфолейкоз, абс. (%)	37 (17,7)
Множинна мієлома, абс. (%)	11 (5,3)
Мієлодиспластичний синдром, абс. (%)	16 (7,6)





Частота виділення бактерій у хворих на ГП на фоні онкогематологічних захворювань наведена на рис. 1.

За результатами мікробіологічних досліджень хворих на ГП на фоні онкогематологічних захворювань виділені: у 24 (23,7 %) хворих — *P. aeruginosa*, у 10 (10,2 %) — *E. coli*, у 9 (9,3 %) — *S. pneumoniae*, у 9 (9,3 %) — *S. aureus*, у 6 (6,2 %) хворих — *Enterobacter spp.*, у 6 (6,2 %) хворих — *H. influenzae*, у 5 (5,6 %) — *Acinetobacter spp.*, у 4 (4,1 %) — *K. pneumoniae*, у 8 (8,2 %) — *Proteus spp.*

Отже, провідними серед виділених бактеріальних збудників були представники грамнегативної флори. Значну частку (19,2 %) типових для хворих із порушеннями імунітету збудників ГП у групі дослідження утворили інші мікробіологічно визначені представники ГНФБ: *Serratia marcescens*, *Streptococcus viridans*, *Shewanella putrefaciens*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Результати нашого дослідження збігаються з даними інших наукових джерел, що свідчать про часте визначення *P. aeruginosa* як етіологічного фактора виникнення ГП у хворих на фоні онкогематологічних захворювань та зростаючу роль інших представників ГНФБ [1; 3; 9; 17].

Лікування пневмонії є успішним, якщо воно ґрунтується на даних про локальну чутливість імовірних збудників до АБП. Чи не найбільш проблемними збудниками щодо виникнення резистентності до АБП дослідники вважають, насамперед, *P. aeruginosa* й інші ГНФБ [1; 4; 16; 17]. Препарати, що сьогодні застосовуються при ГП, — це АБП, які мають природну антисиньогнійну активність. Це β-лактамі АБП — цефалоспори́ни, карбапенеми та фторхінолони й аміноглікозиди. Нами було досліджено чутливість ізолятів *P. aeruginosa*, що виділені у хворих на ГП на фоні онкогематологічних

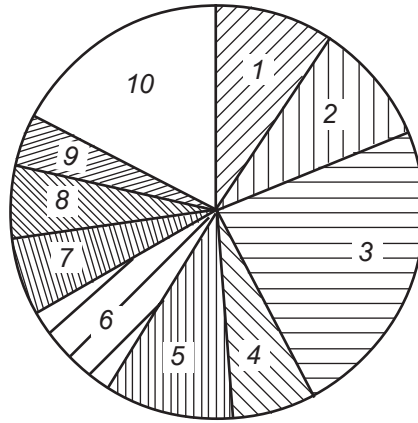


Рис. 1. Частота виділення бактерій у хворих на госпітальні пневмонії на фоні онкогематологічних захворювань: 1 — *S. pneumoniae* (9,3 %); 2 — *S. aureus* (9,3 %); 3 — *P. aeruginosa* (23,7 %); 4 — *H. influenzae* (6,2 %); 5 — *E. coli* (10,2 %); 6 — *Proteus spp.* (8,2 %); 7 — *Enterobacter spp.* (6,2 %); 8 — *Acinetobacter spp.* (5,6 %); 9 — *K. pneumoniae* (4,1 %); 10 — інші (17,2 %)

досліджень (рис. 2). Із наведених даних видно, що найбільшою активністю до виділених ізолятів *P. aeruginosa* характеризувалися колістин, амікацин, меронем, іміпенем і цефтазидим.

**Карбапенеми (меропенем, іміпенем)** демонстрували високу активність до *P. aeruginosa*. Найменшу частоту резис-

тентних ізолятів *P. aeruginosa* визначено для меропенему, при цьому 2 (8,7 %) ізоляти були резистентними, 3 (13,0 %) — мали помірну чутливість. Частота нечутливості *P. aeruginosa* до іміпенему була дещо вищою: 4 (14,7 %) ізоляти були резистентними, 6 (26,0 %) — мали помірну чутливість. Отримані в нашому дослідженні результати щодо стану резистентності *P. aeruginosa* до карбапенемів збігаються з даними літератури. Так, за даними багатоцентрового дослідження SENTRY (1997–1999 рр.) частота резистентних штамів *P. aeruginosa* до меронему в Канаді та США становила 5,1 (7,6 %)–8,4 (9,1%), у країнах Європи — від 10,2 до 26,2 % [16]. Для *P. aeruginosa* характерні різні механізми резистентності — гіперпродукція хромосомних β-лактамаз, зниження проникності клітинної стінки, активне виведення препарату з клітини (ефлюкс). Основний механізм набуття резистентності *P. aeruginosa* до карбапенемів пов'язаний із втраченою внаслідок мутації поринового білка OprD, який формує пори в бактеріальній мембрані, через які карбапенеми проникають до місця реалізації ан-

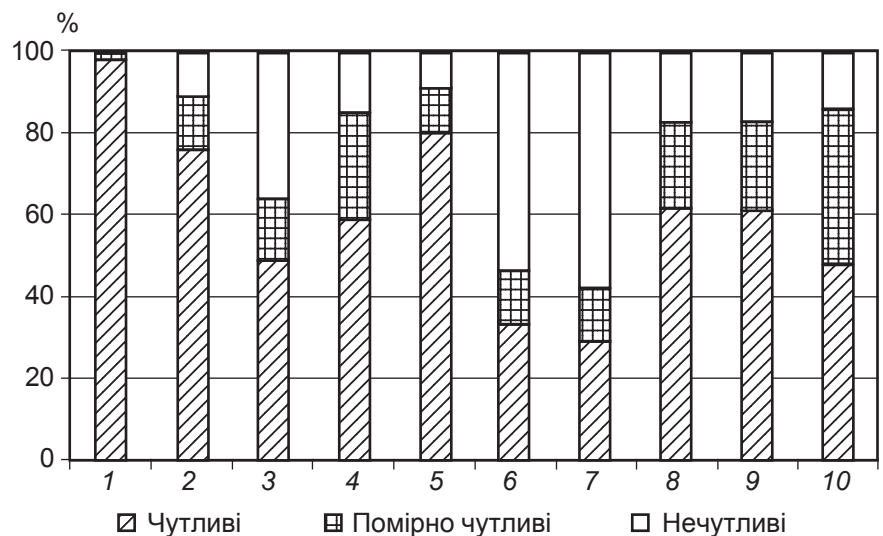


Рис. 2. Чутливість ізолятів *P. aeruginosa*, виділених у хворих на госпітальну пневмонію, до антибактеріальних препаратів: 1 — колістин; 2 — меронем; 3 — офлоксацин/левофлоксацин; 4 — ципрофлоксацин; 5 — амікацин; 6 — гентаміцин; 7 — цефтріаксон; 8 — іміпенем; 9 — цефтазидим; 10 — цефіпім



тибактеріальних ефектів [12; 19]. Але такий механізм не є характерним для меропенему, бо транспорт цього АБП можливий і через бактеріальну мембрану за допомогою інших білків. Механізм генної білкової мутації є провідним для іміпінему і, таким чином, пояснює поширення резистентності саме до цього АБП, що і було виявлено в нашому дослідженні. Резистентність до меропенему зумовлена механізмом активації бактерійних насосів через активне виведення АБП з клітини бактерії та блокування транспорту АБ через мембрану [13; 19]. Отже, іміпінем не є оптимальним АБП для лікування ГП у хворих на фоні онкогематологічних захворювань, бо поступається меропенему антисиньогнійною активністю та може призводити до селекції резистентних до інших АБП штамів *P. aeruginosa*, будучи потужним індуктором β-лактамаз.

**Цефалоспори́ни** (цефіпім і цефтазидим) у проведеному дослідженні також демонстрували високу активність до *P. aeruginosa* (див. рис. 2). Чутливими до цефіпіму виявилися 15 (65,4 %) ізолятів, нечутливими були 8 (34,6 %) ізолятів: резистентними та помірно резистентними — по 4 (17,3 %) ізоляти. Чутливими до цефтазидиму були 13 (56,5 %) ізолятів *P. aeruginosa*, помірно резистентними — 6 (26,0 %) ізолятів, резистентними — 4 (17,3 %) ізоляти. Найнижчою щодо ізолятів *P. aeruginosa* була активність у цефтріаксону. Нечутливих ізолятів було 16 (69,6 %): помірно резистентних — 3 (13,1 %), резистентних — 13 (56,5 %). Чутливість до цефтріаксону зберігали лише 7 (30,4 %) ізолятів. Цефалоспори́ни IV покоління мають особливу хімічну структуру: ядро несе негативний заряд, а четвертинний азот циклопентапіридинової групи — позитивний, у зв'язку з чим ці АБП швидше проникають через зовнішню мембрану грамнегатив-

них бактерій. Саме ці властивості пояснюють широке використання цефіпіму як у монотерапії, так і в комбінації з іншими АБП у клінічних дослідженнях при ГП [2; 14]. У низці досліджень були отримані близькі до наших результатів дані щодо порівняної чутливості *P. aeruginosa* до цефіпіму та цефалоспоринів III покоління (цефтазидиму) [14]. Результати власних досліджень та дані з літературних джерел доводять можливість використання цефіпіму та цефтазидиму як АБП вибору при лікуванні ГП.

**Цефтріаксон** як представник АБП з антисиньогнійною активністю залишається препаратом вибору при лікуванні ГП [13]. Проте локальні дані про високий рівень резистентності *P. aeruginosa* у хворих на фоні онкогематологічних захворювань унеможливають отримання успішних результатів лікування ГП. Розповсюдження резистентності *P. aeruginosa* до цефтріаксону можна пояснити широким і не завжди доцільним застосуванням даного АБП і в амбулаторних умовах, і у зв'язку з доступною ціною генеричних форм, і в умовах стаціонару.

Серед **фторхінолонів** природну антисиньогнійну активність мають ципрофлоксацин і «респіраторні» засоби — левофлоксацин та моксифлоксацин. У проведеному дослідженні чутливими до ципрофлоксацину виявилися 14 (60,1 %) ізолятів, нечутливими — 18 (39,9 %) ізолятів: резистентними 3 (13,0 %), помірно резистентними 16 (25,9 %). Кількість нечутливих ізолятів *P. aeruginosa* до офлоксацину та левофлоксацину виявилася більшою і визначена у 7 (30,4 %) та 9 (39,1 %) випадках відповідно. Більшість науковців вважають, що серед фторхінолонів клінічно значущу активність до *P. aeruginosa*, яка може бути використана для лікування ГП, виявляє ципрофлоксацин

у зв'язку з тим, що він має найвищу природну антипсевдомонадну активність, а резистентність частіше стає перехресною [10]. Сьогодні накопичені клінічні та експериментальні дані про недостатню здатність ципрофлоксацину забезпечувати ерадикацію *P. aeruginosa* при ГП. Враховуючи це, доцільними є рекомендації щодо застосування ципрофлоксацину переважно при інфекціях сечовидільних шляхів, спричинених *P. aeruginosa* [4].

Високу активність до виділених ізолятів *P. aeruginosa* у хворих на ГП на фоні онкогематологічних захворювань традиційно продемонстрував **амікацин**. Резистентність до аміноглікозидних АБП у *P. aeruginosa* реалізується за рахунок трьох механізмів: модифікації ділянки зв'язування рибосом з АБП, зниження проникнення АБП у бактерію внаслідок порушення метаболізму внутрішньої або зовнішньої мембрани та ферментативна інактивація АБП. Часто штами *P. aeruginosa* можуть одночасно продукувати декілька подібних ферментів [4; 19]. Незважаючи на різноманітність можливих механізмів набуті резистентності, чутливість *P. aeruginosa* до аміноглікозидів останніх поколінь залишається достатньо високою. У нашому дослідженні амікацин демонстрував чи не найвищу активність до виділених ізолятів *P. aeruginosa* у хворих на ГП на фоні онкогематологічних захворювань. За результатами дослідження, чутливими до амікацину виявилися 18 (80,1 %) ізолятів, нечутливими — 5 (21,9 %): резистентними 2 (9,0 %), помірно резистентними 3 (12,9 %) ізоляти *P. aeruginosa*. Активність гентаміцину до *P. aeruginosa* виявилася значно меншою: нечутливими були 15 (65,3 %) ізолятів: резистентними 12 (52,2 %), помірно резистентними 3 (13,1 %). Чутливість до гентаміцину зберігали лише 8 (34,7 %) ізоля-



тів *P. aeruginosa*, виділених у хворих групи дослідження.

Представником групи полімексинів є зареєстрований в Україні **колістин (полімексин Е)**. Цей АБП є циклічним поліпептидом, механізм дії якого пов'язаний з порушенням цілісності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, коли бактерицидна дія реалізується за типом поверхнево-активних речовин. Резистентність до полімексину Е виявляється дуже рідко [3; 9; 15]. У нашому дослідженні отримані переконливі дані щодо високої активності колістину до виділених ізолятів *P. aeruginosa* у хворих на ГП на фоні онкогематологічних захворювань — резистентних ізолятів не виявлено. Важливо зважати на наукові дані про те, що колістин демонструє подібну високу активність до інших ГНФБ, що виявляються, насамперед, у хворих з порушеннями імунітету, — *Serratia marcescens*, *Streptococcus viridans*, *Shewanella putrefaciens*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Не визначають також резистентності до колістину інших бактеріальних збудників ГП — *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *H. influenzae*, *Brucella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, які були виділені у хворих групи дослідження.

Відповідно до рекомендацій щодо супровідної терапії хворих з невизначеною інфекцією на фоні онкогематологічних захворювань, перевагу слід віддавати АБП з синьогнійною активністю [2; 17]. В умовах емпіричної терапії ГП, коли для виправлення помилок лікування хворих на фоні онкогематологічних захворювань не залишається часу, що пов'язане з особливо високим рівнем смертності, перевагу потрібно віддавати АБП, до яких *P. aeruginosa* має найменшу резистентність. У таких умовах колістин може вважатися АБП вибору для лікування ГП у хворих із порушеннями імунітету на фо-

ні онкогематологічних захворювань. Отже, отримані у нашому дослідженні дані щодо різної чутливості штамів *P. aeruginosa* демонструють нагальну необхідність диференційованого призначення АБП. Принципи емпіричної терапії повинні враховувати дані щодо локальної чутливості до АБП при виборі оптимальних схем лікування ГП у хворих із порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань.

## Висновки

1. За результатами мікробіологічних досліджень 209 хворих на госпітальні пневмонії на фоні онкогематологічних захворювань, проведених протягом 2011–2013 рр., визначено інтенсивну циркуляцію з різними можливими бактеріальними збудниками захворювання із швидким формуванням госпітальних штамів. Серед 89 позитивних результатів мікробіологічних досліджень у хворих на госпітальні пневмонії на фоні онкогематологічних захворювань провідними були грамнегативні штами *P. aeruginosa*, що становили 23,7 % досліджень.

2. Рішення щодо призначення антибактеріальних препаратів для лікування госпітальної пневмонії у конкретного пацієнта, особливо з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічних захворювань, потрібно приймати індивідуально з урахуванням даних про локальну антибіотикорезистентність. Результатами дослідження доведена висока ефективність меронему, амікацину, цефіпіму щодо «проблемного» збудника госпітальної пневмонії — *P. aeruginosa*.

3. Результатами проведеного дослідження доведено високу чутливість виділених ізолятів *P. aeruginosa* у хворих на госпітальні пневмонії до колістину. Враховуючи його високу активність щодо інших «проблемних» грамнегативних ферментуючих бактерій, що

часто виявляються саме у хворих з тяжкими порушеннями імунітету, колістин може вважатися препаратом другого ряду для лікування госпітальних пневмоній на фоні онкогематологічних захворювань.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Галстян Г. М. Етиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии / Г. М. Галстян, Г. А. Клясова, С. А. Катриш // Клиническая микробиология, антибиотико-, химиотерапия. — 2011. — № 13 (3). — С. 231–240.

2. Гусева С. А. Фебрильная нейтропения: методы профилактики и терапии / С. А. Гусева, А. О. Петрушина // Український журнал гематології та трансфузіології. — 2006. — № 1 (6). — С. 48–57.

3. Дзюблик Я. О. Антибіотикорезистентність збудників інфекцій дихальних шляхів: огляд результатів дослідження SOAR та перспективи мікробіологічного моніторингу в Україні / Я. О. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. — 2010. — № 4. — С. 33–35.

4. Ефименко Н. А. Инфекции в хирургии / Н. А. Ефименко, С. В. Сидоренко // Фармакотерпия и профилактика. — Смоленск, 2004. — 296 с.

5. Клясова Г. А. Эмпирическая монотерапия цефепимом при фебрильной нейтропении / Г. А. Клясова // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — № 7. — С. 33–38.

6. Методичні вказівки по визначенню чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів МВ 9.9.5-143-2007 : Наказ МОЗ України № 167 від 5.04.2007.

7. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія : метод. рекомендації // Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» : Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. — К. : Велес, 2007. — С. 105–146.

8. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ Минздрава СССР № 535 от 22.04.85 г.

9. Особливості резистентності основних збудників інфекцій дихальних шляхів у Дніпропетровському регіоні / Т. А. Перцева, Т. В. Киреева, Е. В. Братусь, О. А. Штепа // Медичні перспективи. — 2014. — № 1. — С. 22–29.





10. Сидоренко С. В. Фторированные фторхинолоны — спектр активности и клиническое значение / С. В. Сидоренко // Клиническая антибиотикотерапия. — 2001. — № 5/6. — С. 31–36.

11. Стандарти діагностики та лікування онкологічних хворих / Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія»: Наказ МОЗ України від 17.09.2007 р. № 554 із доповненнями згідно з Наказом МОЗ України № 645 від 30.07.2010 р.

12. Страчунский Л. С. Современная антимикробная химиотерапия: рук. для врачей / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. — М., 2002. — С. 334–337.

13. Госпітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибіотибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров, О. Я. Дзюблик // Український пульмонологічний журнал. — 2013. — № 2. — С. 57–66.

14. Barradell L. B. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use / L. B. Barradell, H. M. Bryson // *Drugs*. — 1994. — Vol. 47. — P. 471–505.

15. Use of Colistin in the Treatment of Multiple-Drug-Resistant Gram-Negative Infections // D. Berlana, J. M. Llop, E. Fort [et al.] // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* — 2005. — Vol. 62, N 1. — P. 39–47.

16. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the Global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999 / A. C. Gales, R. N. Jones, J. Turnidge [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 32, N 2. — P. 146–155.

17. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agent in Neutropenic Patients with Cancer // W. T. Hughes, D. Armstrong, G. P. Bodey [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — N 34. — P. 730–751.

18. The difference in clinical presentations between healthcare-associated and community-acquired pneumonia in University - Affiliated Hospital in Korea // E. J. Jeon, S. G. Cho, J. W. Shin [et al.] // *Yonsei. Med. J.* — 2011. — N 52. — P. 282–287.

19. Livermore D. M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? / D. M. Livermore // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — N 34. — P. 634–640.

#### REFERENCES

1. Galstyan G.M., Klyasova G.A., Katrish S.A. Etiology of nosocomial pneumonias in oncogematological patients in the intensive care department.

*Klinich. mikrobiologiya, antibiotiko, khimioterapiya* 2011; 13 ( 3): 231-240.

2. Guseva S.A., Petrushina A.O. Febrillar neutropenia: methods of prophylaxis and therapy. *Ukr. zhurnal gematologii ta transfuziologii* 2006; 1 ( 6): 48-57.

3. Dzyublik Ya.O. Antibiotic resistance of causative agents of respiratory infections: review of results of SOAR researches and perspectives of microbiology monitoring in Ukraine. *Ukr. pul'monol. zhurnal* 2010; 4: 33-35.

4. Efimenko N.A., Sidorenko S.V. *Infekcii v hirurgii. Farmakoterapiya i profilaktika*. Smolensk, 2004, 296 p.

5. Klyasova G. A. E'mpiricheskaya monoterapiya cefepimom pri febril'noj nejtropenii. *Antibiotiki i khimioterapiya* 2003; 7: 33-38.

6. Metodichni vkazivki po viznachennu chutlivosti mikroorganizmiv do antibakterial'nih preparativ MV 9.9.5-143-2007: nakaz MOZ Ukrainy N 167 vid 5.04.2007.

7. *Negospital'na ta nozokomial'na (gospital'na) pnevmoniya u doroslih osib: etiologiya, patogeneza, klasifikatsiya, diagnostika, antibakterial'na terapiya (metodichni rekomendatsii)*. Nakaz MOZ Ukrainy "Pro zatverdzhennya klinichnih protokoliv nadannya medichnoi dopomogi za special'nistyu "Pul'monologiya" vid 19.03.2007 r. N 128. Kyiv, Veles, 2007: 105-146.

8. *Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenii: prikaz Minzdruva SSSR № 535 ot 22.04.85 g.*

9. Pertseva T.O., Kireeva T.V., Bratus' E.V., Shtepa O.A. Peculiarities of resistance of the main causative agents of respiratory infections in Dniepropetrovsk region. *Medychni perspektyvy* 2014; 1: 22-29.

10. Sidorenko S.V. Ftorirovannye ftorhinolony spektr aktivnosti i klinicheskoe znachenie. *Klinich. Antibiotikoterapiya* 2001; 5-6: 31-36.

11. Standarty diagnostyki ta likuvannya onkologichnykh khvorykh. Nakaz MOZ Ukrainy "Pro zatverdzhennya protokoliv nadannya medichnoi dopomogy za spetsial'nistyu "Onkologiya" vid 17.09. 2007 r. N 554 iz dopovnenniyami zgidno Nakazu MOZ Ukrainy N 645 vid 30.07.2010 r.

12. Strachunskii L.S., Kozlov S.N. Modern antimicrobial chemotherapy. *Rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow, 2002: 334-337.

13. Feshchenko Yu.I., Golubovs'ka O.A., Goncharov K.A., Dzyublik O.Ya. Hospital pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diag-

nosis antibiotic therapy (project of clinical orders). *Ukr. pul'monol. zhurnal* 2013; 2: 57-66.

14. Barradell L.B., Bryson H.M. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1994; 47: 471-505.

15. Berlana D., Llop J.M., Fort E., Badia M.B., Jodar R. Use of Colistin in the Treatment of Multiple-Drug-Resistant Gram-Negative Infections. *Am. J. Health-Syst. Pharm* 2005; 62 (1): 39-47.

16. Gales A. C., Jones R. N., Turnidge J., Rennie R., Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the Global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–1999. *Clin. Infect. Dis* 2002; 32 (2): 146-155.

17. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., Bow E.J., Brown A.E., Calandra T., Field R., Pizzo P.A., Rolston K.V.I., Shenep J.L., Young L.S. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agent in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin. Infect. Dis* 2002; 34: 730-751.

18. Jeon E.J., Cho S.G., Shin J.W. et al. The difference in clinical presentations between healthcare-associated and community-acquired pneumonia in University-Affiliated Hospital in Korea. *Yonsei. Med. J* 2011; 52: 282-287.

19. Livermore D.M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin. Infect. Dis* 2002; 34: 634-640.

Надійшло 12.01.2015

