

KLINIKINIAI TYRIMAI

***Klebsiella pneumoniae*, gaminančių plataus veikimo beta laktamazes, išskyrimo ir hospitalinės pneumonijos eigos sąsajos**

Astra Vitkauskienė, Agnė Giedraitienė¹, Vytis Dudzevičius², Raimundas Sakalauskas²
 Kauno medicinos universiteto Biomedicininių tyrimų institutas, ¹Kauno medicinos universitetas,
²Kauno medicinos universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Raktažodžiai: *Klebsiella pneumoniae*, beta laktamazės, pneumonija.

Santrauka. Darbo tikslas. Įvertinti plataus veikimo beta laktamazes gaminančių *Klebsiella pneumoniae* padermių išskyrimo ir hospitalinės pneumonijos eigos sąsajos.

Metodai. Analizuotos *K. pneumoniae* kultūros, išskirtos iš pacientų apatinių kvėpavimo takų sekreto (bronchų, trachėjos aspirato arba bronchoalveolinio lavažo skysčio). Naudojant dviejų antibiotikų diskų sinergistinį testą, atrinktos *K. pneumoniae* padermės, galimai gaminančios plataus veikimo beta laktamazes, galutiniam patvirtinimui naudojant E testų juosteles (AB Biodisk, Solna, Švedija). Hospitalinė pneumonija diagnozuota remiantis standartiniais pneumonijos kriterijais, jei šie požymiai pasireiškė praėjus 48 val. nuo paciento hospitalizavimo. Hospitalinė pneumonija konstatuota kaip vėlyvoji, jei šie požymiai pasireiškė penktąją hospitalizavimo parą arba vėliau.

Rezultatai. Tyrimo metu iš intensyviosios terapijos skyriaus gydytų pacientų kvėpavimo takų sekreto išskirtos 45 *K. pneumoniae* padermės, iš kurių 18 (40 proc.) – gaminančios plataus veikimo beta laktamazes. Hospitalinė pneumonija diagnozuota 32 pacientams (12 – ankstyvoji, 20 – vėlyvoji). 13 pacientų *K. pneumoniae* tik kolonizavo kvėpavimo takus. Plataus veikimo beta laktamazes gaminančios *K. pneumoniae* padermės dažniau išskirtos pneumonija sergančių pacientų grupėje (88,9 proc., $n=16$) lyginant su grupe pacientų, kurių kvėpavimo takus *K. pneumoniae* tik kolonizavo (11,1 proc., $n=2$, $p<0,05$). Šių pacientų grupėje plataus veikimo beta laktamazių negaminančios *K. pneumoniae* padermės išskirtos dažniau nei gaminančios padermės (40,7 proc., $n=11$ ir 11,1 proc., $n=2$, atitinkamai, $p<0,05$). Vėlyvąja hospitaline pneumonija sergantiesiems pacientams plataus veikimo beta laktamazes gaminančios *K. pneumoniae* padermės išskirtos dažniau (93,8 proc., $n=15$) nei sergantiesiems ankstyvąja hospitaline pneumonija (6,2 proc., $n=1$; $p<0,001$).

Išvados. Sergantiesiems hospitaline pneumonija plataus veikimo beta laktamazes gaminančios *K. pneumoniae* padermės išskiriamos dažniau nei kolonizacijos atvejais. Plataus veikimo beta laktamazes gaminančios *K. pneumoniae* padermės dažniau išskiriamos sergantiesiems vėlyvąja hospitaline pneumonija.

Įvadas

Sergančiųjų hospitaline pneumonija (HP) mirštimumui įtakos turi ne tik įvairūs klinikiniai požymiai (amžius, gretutinės ligos, pradinė empirinė antibiotikoterapija), bet ir infekcijos sukėlėjo savybės (1). Įrodyta, kad HP baigtys blogesnės, jei infekciją sukelia didelės rizikos patogenai – *Pseudomonas aeruginosa* arba *Acinetobacter spp.* (2, 3). Tačiau netgi oportunistinių patogenų, pavyzdžiui, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), sukeltų infekcijų gydymas tampa

vis sudėtingesnis dėl šių sukėlėjų didėjančio atsparumo plataus veikimo antibiotikams (4). Plataus veikimo beta laktamazes (ESBL) gaminančios *K. pneumoniae* padermės sukelia ligas pacientams, turintiems rizikos veiksnių: ilgai gydyti stacionare, atliktos medicininės intervencijos, dirbtinė plaučių ventiliacija ar įstatyti kateteriai, ilgai gydyti antibiotikais. B. R. Panhotra su kolegomis nustatė, kad bakteriemija, sukelta ESBL gaminančių *K. pneumoniae* padermių, prailgina gydymo stacionare trukmę ir didina pacientų

mirštamumą (5). Nustatyta, kad ESBL gaminančios *K. pneumoniae* padermės yra virulentiškesnės, t. y. atsparesnės fagocitozei ar serumo baktericidiniam poveikiui, geba geriau prisitvirtinti prie epitelinių ląstelių (6). H. Sahly su kolegomis nustatė, kad patogeniškas *K. pneumoniae* K2 serotipas būdingesnis ESBL gaminančioms padermėms nei ESBL negaminančiomis (7). Tačiau mes neradome studijų, vertinančių ESBL gaminančių *K. pneumoniae* padermių išskyrimo dažnį sergantiesiems hospitaline pneumonija.

Šio darbo tikslas – įvertinti ESBL gaminančių *K. pneumoniae* padermių išskyrimo dažnį iš pacientų (gydytų Kauno medicinos universiteto klinikų Intensyviosios terapijos skyriuose (KMUK ITS)) kvėpavimo takų sekreto sergant ankstyvąja HP, vėlyvąja HP bei esant kvėpavimo takų kolonizacijai.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

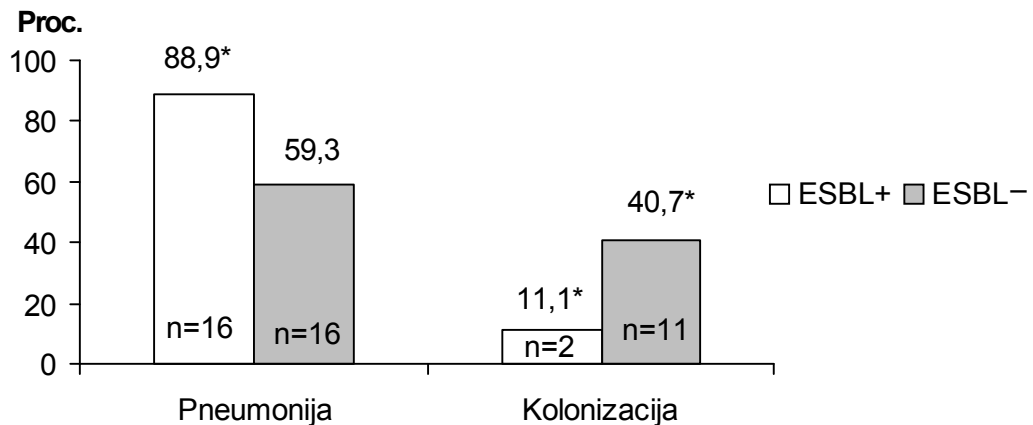
Retrospektyviosios analizės būdu išnagrinėti 45 atvejai, kai iš pacientų, gydytų 2001–2004 m. KMUK ITS, apatinių kvėpavimo takų sekreto (bronchų, trachėjos aspirato ar bronchoalveolinio lavažo skysčio) buvo išskirtos *K. pneumoniae* padermės. Mikrobiologinis kvėpavimo takų sekreto tyrimas ir jautrumo antibakteriniams vaistams nustatymas atliktas KMUK Mikrobiologijos laboratorijoje naudojant standartines metodikas (8). *K. pneumoniae* identifikuota pagal biochemines savybes. Atsparumas antibakteriniams vaistams nustatytas diskų difuzijos metodu remiantis NCCLS (angl. *National Committee for Clinical Laboratory Standards*) rekomendacijomis (9). ESBL gaminančios *K. pneumoniae* padermės nustatytos dviejų antibiotikų diskų sinergistiniu metodu, galutiniam patvirtinimui naudojant E testų juosteles (AB Biodisk, Solna, Sweden), išotintas skirtingų koncentracijų ceftazidimu ir ceftazidimu su klavulanatu bei cefotaksimu ir cefotaksimu su klavulanatu (10). Atlikus retrospektyviąją pacientų, iš kurių kvėpavimo takų sekreto išskirtos ESBL gaminančios ar ESBL negaminančios *K. pneumoniae* padermės, duomenų analizę, įvertinti pneumonijos kriterijai, pasireiškę praėjus 48 val. nuo paciento hospitalizavimo (11). *K. pneumoniae* vertintas kaip sukėlėjas, jei pasėlyje išaugo didelis kiekis (BAL – iki tyrimo antibiotikais negydytiems pacientams $\geq 10^4$ KfV/ml, jeigu prieš tai buvo skirta antibiotikų, $\geq 10^3$ KfV/ml, bronchų aspirato pasėlyje – vidutiniškai arba gausiai) ir mikrobiologinio tyrimo paėmimo dieną buvo: 1) naujai atsiradusių plaučių audinio infiltracijos rentgenologinių požymių; 2) bent vienas iš šių požymių: kosulys, skrepliavimas, karščiavimas, arba bent du iš šių požymių: dusulys, pleurinis skausmas, plaučių konsolidacijos fizikiniai požymiai, leukocitozė daugiau kaip 10×10^9 g/l arba leukopenija

mažiau kaip 4×10^9 g/l. Dirbtinai ventiliuojamiems pacientams pneumonija diagnozuota remiantis šiais kriterijais: 1) naujai atsiradę plaučių audinio infiltracijos rentgenologiniai požymiai; 2) bent du iš šių požymių: karščiavimas, pūlingas tracheobronchinis sekretas, leukocitozė daugiau kaip 10×10^9 g/l arba leukopenija mažiau kaip 4×10^9 g/l (12). Vėlyvoji HP konstatuota, jei požymiai pasireiškė penktąją hospitalizavimo parą arba vėliau. Jei HP pasireiškė anksčiau, nustatyta ankstyvoji HP. Kai, remiantis standartiniais kriterijais, pneumonijos diagnozė nebuvo nustatyta, išskirta *K. pneumoniae* padermė vertinta kaip kvėpavimo takus kolonizuojantis mikroorganizmas.

Statistinė duomenų analizė atlikta „SPSS Version 10.0 for Windows“ (angl. *Statistical Package for Social Sciences, Microsoft Inc., USA*) statistine programa. Analizuojant dažnių skirtumą tarp kelių grupių, taikytas neparаметrinis statistinis chi kvadrato (χ^2) kriterijus bei Fisher'io tikslusis tikimybių palyginimo testas. Skirtumai tarp grupių statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

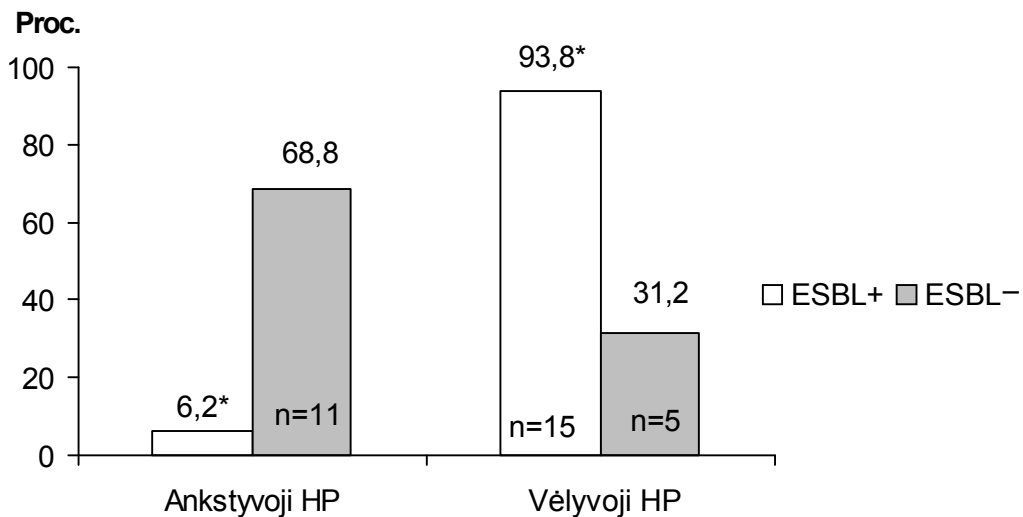
Rezultatai

Tyrimo metu iš pacientų, gydytų ITS, apatinių kvėpavimo takų sekreto išskirtos 45 *K. pneumoniae* padermės, iš kurių 18 (40 proc.) gamino ESBL. Pacientų amžiaus vidurkis – $56,6 \pm 18,1$ metų. Hospitalinė pneumonija diagnozuota 32 pacientams (71,1 proc.), iš jų – 12 pacientų (37,5 proc.) nustatyta ankstyvoji, 20 – vėlyvoji HP. Dirbtinė plaučių ventiliacija (DPV) taikyta 13 pacientų, sergančių HP, ir 6 pacientams nsergantiesiems HP. 13 pacientų *K. pneumoniae* tik kolonizavo kvėpavimo takus. ESBL gaminančios *K. pneumoniae* padermės dažniau išskirtos pneumonija sergančių pacientų grupėje (88,9 proc., $n=16$) lyginant su grupe pacientų, kurių kvėpavimo takus *K. pneumoniae* tik kolonizavo (11,1 proc., $n=2$, $p < 0,05$). Pastarųjų pacientų grupėje ESBL negaminančios *K. pneumoniae* padermės išskirtos dažniau nei ESBL gaminančios *K. pneumoniae* padermės (40,7 proc., $n=11$ ir 11,1 proc., $n=2$, atitinkamai, $p < 0,05$) (1 pav.). Vėlyvąja HP sergantiesiems pacientams ESBL gaminančios *K. pneumoniae* padermės išskirtos dažniau (93,8 proc., $n=15$) nei sergantiesiems ankstyvąja HP (6,2 proc., $n=1$; $p < 0,001$) (2 pav.). HP sirgusiųjų grupėje išgyveno 15 pacientų (46,9 proc.). Iš viso mirė 13 (54,2 proc.) vyrų ir 4 (57,1 proc.) moterys. Mirusiųjų pacientų grupėje vyravo gretutinė patologija – širdies ir kraujagyslių ligos (29,5 proc., $n=5$) bei intracerebrinė/subduralinė/subarachnoidinė kraujosruva (29,5 proc., $n=5$). Išgyvenusių pacientų grupėje išemine širdies liga sirgo tik 1 (6,7 proc.) pacientas. Išgyvenusių ir



1 pav. *Klebsiella pneumoniae* išskyrimo dažnis sergantiesiems hospitaline pneumonija arba esant kvėpavimo takų kolonizacijai

* $p < 0,05$. ESBL – plataus veikimo beta laktamazės.



2 pav. ESBL gaminančių *Klebsiella pneumoniae* išskyrimo dažnis priklausomai nuo hospitalinės pneumonijos pasireiškimo laiko

* $p < 0,001$. ESBL – plataus veikimo beta laktamazės; HP – hospitalinė pneumonija.

neišgyvenusių pacientų gretutinės ligos, demografiniai duomenys bei *K. pneumoniae* savybės pateikiamos 1 ir 2 lentelėse. *K. pneumoniae* padermių, gaminančių ESBL, išskyrimas iš apatinių kvėpavimo takų (AKT) sekreto neturėjo įtakos pacientų mirštamumui. 11 (73,3) pacientų, sirgusių HP ir iš kurių AKT sekreto buvo išskirtos ESBL gaminančios *K. pneumoniae* padermės, teko skirti DPV ($p < 0,05$), tačiau ESBL gaminančių padermių išskyrimas neturėjo reikšmingos įtakos DPV trukmei: pacientų, iš kurių AKT sekreto buvo išskirtos ESBL gaminančios *K. pneumoniae* padermės, DPV trukė $6,6 \pm 4,5$ dienos, kitų pacientų – $8,6 \pm 3,7$ dienos.

Rezultatų aptarimas

Epidemiologinių studijų, nagrinėjančių hospitali-

nės infekcijos (HI) rizikos veiksnius, duomenimis, dažniausia pacientų mirties priežastis – HP (2). Sergančiųjų pneumonija pacientų hospitalinio mirštamumo rodikliai yra nevienareikšmiai ir gali siekti nuo 5 iki 93 proc. Skirtingų autorių duomenimis, mirštamumą didina gretutinės ligos, vyresnis pacientų amžius, pneumonijos sukėlėjų atsparumas antibiotikams, kitų organų pažeidimas, DPV bei gydymas ITS (13). Tačiau pacientų mirštamumui įtakos turi ne tik įvairūs klinikiniai požymiai, pradinė empirinė antibiotikoterapija, bet nustatytas mirštamumo ryšys ir su išskirtu patogenu. Įrodyta, kad HP baigtys blogesnės, jei infekciją sukelia didelės rizikos patogenai – *Pseudomonas aeruginosa* arba *Acinetobacter spp.* Tais atvejais mirštamumas gali siekti net iki 70 proc. (15, 16). Mes nagrinėjome ESBL gaminančių *K. pneumoniae* pader-

1 lentelė. HP sergusiųjų gretutinės ligos išgyvenusių pacientų ir mirusiųjų grupėse

Gretutinė liga	Išgyvenusieji, N=15 n (proc.)	Mirusieji, N=17 n (proc.)
Lėtinė obstrukcinė liga	3 (20)	1 (5,9)
Inkstų ligos	2 (13,3)	0
Cukrinis diabetas	1 (6,7)	1 (5,9)
Išeminė širdies liga	1 (6,7)	5 (29,4)
Pankreatitas, cholecistitas	1 (6,7)	4 (23,5)
Kūno trauma	1 (6,7)	3 (17,6)
Nervų sistemos ligos (epilepsija, meningoencefalitas)	1 (6,7)	0
Piktybiniai navikai	1 (6,7)	4 (23,5)
Insultas	4 (26,7)	2 (11,8)
Galvos smegenų trauma	6 (40,0)	3 (17,6)
Intracerebrinė/subduralinė/subarachnoidinė kraujosruva	8 (53,3)	5 (29,4)
Nudegimas, intoksikacija, sušalimas	1 (6,7)	1 (5,9)

HP – hospitalinė pneumonija.

2 lentelė. HP sergusiųjų amžius, lytis, klinikiniai duomenys bei *K. pneumoniae* savybės

Charakteristika	ESBL+, N=15	ESBL-, N=17
Amžius, metais (vidurkis±standartinė paklaida)	60,1±18,4	60,3±14,5
Aukščiausia paros temperatūra, °C	38,4±0,8	37,7±0,7
Širdies susitraukimų dažnis, k/min.	112,9±19,0	111,7±18,4
Leukocitų kiekis periferiniame kraujyje, ×10 ⁹ /l	13,1±6,2	11,4±4,9
C reaktyvusis baltymas	156,0±67,5	145,4±89,1
Komos gylis balais pagal GKS ligos pradžioje (vidurkis±standartinė paklaida)	10,6±5,2	11,3±4,2
Lytis		
vyr.	11 (44,0)	14 (66,0)
mot.	5 (71,4)	2 (28,6)
DPV poreikis	ligos pradžioje, n (proc.)*	
	11 (73,3)	5 (29,4)

DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija; ESBL – plataus veikimo beta laktamazės; GKS – Glazgo komos skalė.
*p<0,05.

mių išskyrimo įtaką HP eigai. P. di Martino duomenimis, *K. pneumoniae* padermės, gaminančios R plazmidžių koduotas ESBL, susijusios su didesne adhezija prie epitelinių ląstelių ir gali sukelti HI (17, 18). Mūsų atliktas tyrimas taip pat parodė, kad ESBL gaminančios *K. pneumoniae* padermės dažniau išskirtos HP sergančių pacientų grupėje nei kolonizuotų pacientų grupėje. ESBL gaminančios *K. pneumoniae* padermės tik dviem ligoniams (11,1 proc.) buvo vertintos kaip kvėpavimo takus kolonizuojantis mikroorganizmas.

Norint parinkti tinkamą empirinį gydymą, labai svarbu nustatyti galimus HP sukėlėjus. J. Rello, J. Z. Trouillet su kolegomis (19, 20) nustatė, kad ankstyvąją

HP sukelia *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, meticilinui jautrus *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Enterobacteriaceae*, tarp jų ir *K. pneumoniae*. Vėlyvąją HP sukelia *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, kitos antibiotikams atsparios gramneigiamos lazdelės, meticilinui atsparus *S. aureus* (19, 20). Ankstesnės studijos metu mes taip pat nustatėme, kad antibiotikais negydytiems pacientams dažniau išskiriami įprastiniai antibiotikams jautrūs patogenai, o gydytiems – atsparesni hospitaliniai mikroorganizmai (21). Šios studijos duomenys taip pat rodo, jog antibiotikams jautresnės ESBL negaminančios *K. pneumoniae* padermės dažniau išskirtos ankstyvąją HP sergančių pacientų grupėje, o 93,8 proc. ESBL

gaminančių *K. pneumoniae* padermių išskirtos vėlyvą HP sergančių pacientų grupėje.

Jei HP pasireiškia DPV metu, ventilacijos trukmei ilgėjant, didėja tikimybė, kad bus išskirti patogenai, atsparūs antibiotikams. HP eigą sunkina ir DPV trukmę ilgina antibiotikams atsparūs patogenai, tokie kaip *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ar *Acinetobacter spp.* (22, 23). Mūsų atliktoje studijoje 73,3 proc. (n=11) pacientų, sirgusių HP, iš kurių apatinių kvėpavimo takų sekreto buvo išskirtos ESBL gaminančios *K. pneumoniae* padermės, teko taikyti DPV, tačiau ESBL gaminančių padermių išskyrimas neturėjo reikšmingos įtakos DPV trukmei. Šios stadijos

duomenimis, bendrasis pacientų mirštamumas – 54,8 proc. Nors *K. pneumoniae* ESBL gaminančių padermių išskyrimas didino HP riziką, tačiau neturėjo įtakos pacientų mirštamumui.

Išvados

1. Sergantiesiems HP ESBL gaminančios *K. pneumoniae* padermės išskiriamos dažniau nei kolonizacijos atvejais.

2. Sergantiesiems ankstyvą HP dažniau išskiriamos ESBL negaminančios *K. pneumoniae* padermės, o ESBL gaminančios *K. pneumoniae* padermės dažniau išskiriamos sergantiesiems vėlyvą HP.

Relationship between isolation of extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and course of hospital-acquired pneumonia

Astra Vitkauskienė, Agnė Giedraitienė¹, Vytis Dudzevičius², Raimundas Sakalauskas²

Institute for Biomedical Research, ¹Kaunas University of Medicine,

²Department of Pulmonology and Immunology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; beta-lactamases; pneumonia.

Summary. *Aim of the study.* To evaluate relationship between isolation of extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains and course of hospital-acquired pneumonia.

Materials and methods. *K. pneumoniae* strains isolated from bronchial secretions or bronchoalveolar lavage fluid samples of patients hospitalized at an intensive care unit of Kaunas University of Medicine Hospital were analyzed. By means of synergistic two-antibiotics disc method, *K. pneumoniae* strains producing extended spectrum beta-lactamases were selected for further analysis using E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden). Hospital-acquired pneumonia was diagnosed based on standard criteria for the diagnosis of pneumonia if signs of pneumonia occurred after 48 hours following admission. Late-onset hospital-acquired pneumonia was considered if these signs of pneumonia occurred on fifth day of hospitalization or later.

Results. Total of 45 strains of *K. pneumoniae* were isolated during the study period; 18 isolated strains produced ESBL. Thirty-two patients investigated have developed hospital-acquired pneumonia, 20 of which were cases of late-onset hospital-acquired pneumonia. Thirteen cases of *K. pneumoniae* isolation were classified as airway colonization. Extended spectrum beta-lactamase-producing *K. pneumoniae* strains were more frequently isolated from patients with hospital-acquired pneumonia (88.9%, n=16 and 11.1%, n=2, P<0.05) in comparison with non-producing strains. Extended spectrum beta-lactamase-producing strains were more prevalent in late-onset pneumonia group (93.8%, n=15) than in early-onset group (6.2%, n=1, P<0.001).

Conclusions. Extended spectrum beta-lactamase-producing *K. pneumoniae* strains were more frequently isolated from patients with hospital-acquired pneumonia as compared to colonized patients. Extended spectrum beta-lactamase-producing *K. pneumoniae* strains were more frequently isolated from patients with late-onset hospital-acquired pneumonia.

Correspondence to A. Vitkauskienė, Laboratory of Microbiology, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: astravitka@hotmail.com

Literatūra

- Keita-Perse O, Gaynes RP. Surveillance and its impact. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; 2000. p. 39-52.
- Alp E, Guven M, Yildiz O, Aygen B, Voss A, Doganay M. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:17.
- Torres A, Aznar R, Gatell JM. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:523-8.

4. Sekowska A, Janicka G, Klyszejko C, Wojda M, Wroblewski M, Szymankiewicz M. Resistance of *Klebsiella pneumoniae* strains producing and not producing ESBL (extended-spectrum beta-lactamase) type enzymes to selected non-beta-lactam antibiotics. *Med Sci Monit* 2002;8(3):BR100-4.
5. Panhotra BR, Saxena AK, Al-Ghamdi AM. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* hospital acquired bacteremia. Risk factors and clinical outcome. *Saudi Med J* 2004;25(12):1871-6.
6. Sahly H, Aucken H, Benedi VJ, Forestier C, Fussing V, Hansen DS, et al. Association between extended-spectrum beta-lactamase production, O serotypes and serum resistance properties in *Klebsiella* isolates from different European countries. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:286.
7. Sahly H, Aucken H, Benedi VJ, Forestier C, Hansen DS, Krogfelt K, et al. Impairment of respiratory burst in polymorphonuclear leukocytes by extended-spectrum beta-lactamase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:20-6.
8. Isenberg HD, editor. *Clinical microbiology procedures handbook*. American society for microbiology. Washington: American Society for Microbiology; 1992.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1998 Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved standard M2-A6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Pennsylvania, USA; 2005.
10. Vitkauskienė A, Dudzevičius V, Ryškus L, Adukauskienė D, Sakalauskas R. *Klebsiella pneumoniae*, gaminančių plataus veikimo beta laktamazės, išskyrimo iš bronchų sekreto dažnis ir atsparumas antibiotikams. (*Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum beta lactamases isolation from bronchial secretions rates in intensive care units and antibacterial resistance.) *Medicina (Kaunas)* 2006;42(4):288-93.
11. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998;129:433-40.
12. Luna CM, Videla A, Mattera J, Vay C, Famiglietti A, Vujacich P, et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999;116:1075-84.
13. Dudzevičius V, Sakalauskas R, Vitkauskienė A. Veiksniai, turintys įtakos sergančiųjų sunkia pneumonija mirštamumui bei pradinio gydymo veiksmingumui. (Factors influencing severe pneumonia initial treatment effectiveness and early mortality.) *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2002;4:247-53.
14. Ewig S, Kleinfeld T, Bauer T, Seifert K, Schäfer H, Göke N. Comparative validation of prognostic rules for community-acquired pneumonia in an elderly population. *Eur Respir J* 1999;14:370-5.
15. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J, Parra O, Agudo A. Prognostic factors of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995;107:511-6.
16. Weingarten JA, Paterson DL, Yu VL. Pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Current Treatment Options in Infectious Diseases* 2003;5:159-69.
17. Di Martino P, Livrelli V, Sirot D, Joly B, Darfenille-Michand A. A new fimbrial antigen harbored by CAZ-5/SHV-4-producing *Klebsiella pneumoniae* strains involved in nosocomial infections. *Infect Immun* 1996;64:2266-73.
18. Di Martino P, Sirot D, Joly B, Rich C, Darfenille-Michand A. Relationship between adherence to intestinal Caro-2 cells and multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *J Clin Microbiol* 1997;35:1499-503.
19. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal S, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608-13.
20. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-9.
21. Vitkauskienė A, Sakalauskas R, Dudzevičius V. Antibiotikų poveikis hospitalinės pneumonijos etiologijos tyrimų duomenims. (The impact of antibiotics use on hospital-acquired pneumonia etiology testing results.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39:254-9.
22. Chastre J, Fagon JY. Pneumonia in the ventilator-dependent patient. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 857-90.
23. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274:639-44.

Straipsnis gautas 2006 12 15, priimtas 2007 09 10

Received 15 December 2006, accepted 10 September 2007