

**ЭТИОСТРУКТУРА И АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ
ПНЕВМОТРОПНЫХ ПАТОГЕНОВ ПРИ ВЕНТИЛЯТОР-
АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЯХ
У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ДВУХ МЕСЯЦЕВ**

Ф.Р. Насирдинов

Кыргызско-Российский Славянский Университет,
медицинский факультет, кафедра педиатрии, г. Бишкек, Кыргызская Республика

picaso-uz@mail.ru

Резюме. Изучена этиоструктура вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП) и антибиотикорезистентность пневмотропных патогенов у больных детей первых двух месяцев жизни.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились 98 детей с ВАП. Забор биоматериала из эндотрахеальной трубки проводился разработанной нами защищенной методикой через вакуум-аспиратор, исключающей риск контаминации. При микробиологическом исследовании использовались следующие питательные среды: 5% кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, среда Сабуро, Среда Эндо. Результаты: в этиоструктуре ИВЛ-ассоциированных пневмоний преобладает грамотрицательная флора (53,42% против 31,96%, $p < 0,05$) практически в равных соотношениях как у доношенных, так и недоношенных детей ($p > 0,05$). Выявлена высокая резистентность пневмопатогенной грамположительной микрофлоры ко всем широко применяемым в неонатологии антибиотикам: пенициллинам, цефалоспорином 2-го и 3-го поколения, макролидам 1-го поколения. Грамотрицательная пневмопатогенная микрофлора резистентна почти ко всем антибиотикам, применяемым в неонатологической практике.

Ключевые слова: Вентилятор-ассоциированная пневмония, антибиотикочувствительность, антибиотикорезистентность, грамм-положительная микрофлора, грамм-отрицательная микрофлора, новорожденные дети, недоношенный, доношенный, реанимационное отделение, дети до двух месяцев.

**КУРАГЫ БИРИНЧИ ЭКИ АЙЛЫК БАЛДАРДА ӨПКӨНҮ ЖЕЛДЕТҮҮ
МЕНЕН БАЙЛАНЫШКАН ПНЕВМОНИЯДА ПНЕВМОТОПТУК
КОЗГОГУЧТАРДЫН АНТИБИОТИКТЕРГЕ ТУРУКТУУЛУГУ
ЖАНА ЭТИОСТРУКТУРАСЫ**

Ф.Р.Насирдинов

Кыргыз-Россия Славян университетинин,

медициналык факультети, педиатрия кафедрасы, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Жыйынтык. Курагы биринчи эки айдагы балдарда өпкөнү желдетүү менен байланышкан пневмонияда пневмотроптук оору козгогучтардын антибиотиктерге болгон туруктуулугу жана этиоструктурасы изилденди.

Материалдар жана изилдөө ыкмалар. Изилдөө объектиси болуп өпкөнү желдетүү менен байланышкан пневмониялуу 98 бала болду. Эндотрахеалдык түтүктөн биоматериалды алуу, биз иштеп чыккан контоминациясыз коопсуз корголгон ыкма аркылуу вакуум – аспиратор менен жүргүзүлдү. Микробиологиялык изилдөөдө, төмөнкү азыктуу чөйрөлөр колдонулду: 5% кан агары, шоколад агары, жумуртканын сары туздуу агары, Сабуро, Эндо чөйрөсү.

Натыйжалар: Өпкөнү жасалма желдетүүгө байланышкан пневмониянын этиоструктурасында грамм терс флора (53,42% каршы 31,96% $<0,05$), жетилип жана ара төрөлгөн балдарда ($P>0,05$) дээрлик бирдей басымдуу катышта болду. Неонатологияда кеңири колдонулчу бардык антибиотиктерге пневмопатогендүү грамм оң микрофлора 2чи 3чү муундагы пенициллиндерге, цефалоспориндерге жана 1чи муундагы макролиддерге жогорку туруктуулугу аныкталды. Неонатология практикасында колдонулчу грамм терс пневмопатогендүү микрофлора дээрлик бардык антибиотиктерге туруктуу.

Өзөктүү сөздөр: Өпкөнү желдетүү менен байланышкан пневмония, антибиотиктерге туруктуулук, грамм – оң микрофлора, грамм-терс микрофлора, ымыркайлар, ара төрөлгөн, жетилип төрөлгөн балдар, реанимация бөлүмү, эки айга чейинки балдар.

**ETIOSTRUCTURE AND ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PNEUMOTROPIC
PATHOGENS IN VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN CHILDREN
OF THE FIRST TWO MONTHS**

F.R. Nasirdinov

Kyrgyz – Russian Slavic University,

faculty of medicine, department of pediatrics, Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume. The etiostructure of ventilator-associated pneumonia (VAP) and antibiotic resistance of pneumotropic pathogens in sick children of the first two months of life were studied.

Materials and methods of research. The object of the study was 98 children with VAP. The collection of biomaterial from the endotracheal tube was carried out by a protected technique developed by us through a vacuum aspirator, eliminating the risk of contamination. The following nutrient media were used in the microbiological study: 5% blood agar, chocolate agar, yolk-salt agar, Saburo medium, Endo medium. Results: in the etiostructure of ventilator-associated pneumonia, gram-negative flora prevails (53.42% vs. 31.96%, $p < 0.05$) in almost equal proportions in both full-term and premature infants ($p > 0.05$). The high resistance of the pneumopathogenic gram-positive microflora to all antibiotics widely used in neonatology was revealed: penicillins, cephalosporins of the 2nd and 3rd generation, macrolides of the 1st generation. Gram-negative pneumophilogenic microflora is resistant to almost all antibiotics used in neonatology practice.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia, antibiotic sensitivity, antibiotic resistance, gram-positive microflora, gram-negative microflora, newborn babies, premature, full-term, intensive care unit, children under two months.

Введение. Антибиотикорезистентность признана новой и грозной проблемой последних двадцати лет, распространяющейся с тревожной скоростью [1,2]. Риск развития антибиотикорезистентности особенно высок у новорожденных детей с внутрибольничными и вентилятор-ассоциированными пневмониями (ВАП). Отягощающим фактором является и то, что у детей данной возрастной группы из-за тяжести течения и исхода ВАП антибиотикотерапию начинают эмпирическим путем и чаще всего рутинными антибиотиками, широко используемым в неонатологической практике, не дожидаясь результатов посева на чувствительность. [3]. В руководствах по диагностике и лечению ВАП, рекомендуется использовать краткосрочный курс антибактериальной терапии, для большинства пациентов с ВАП [4]. У новорожденных причиной нахождения на искусственной вентиляции легких может послужить развившийся неонатальный сепсис. А в

дальнейшем при пребывании на аппаратном дыхании развивается ВАП. Имеются указания и на различия в антибиотикочувствительности пневмопатогенной микрофлоры при ВАП. Так отмечено, что у детей с ВАП чаще всего высеваются грамотрицательные бактерии *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*, чувствительные к амикацину, имипенему и меропенему, а грамположительные бактерии более чувствительны к ванкомицину и амикацину [5]. Лекарственная устойчивость пневмопатогенной микрофлоры при ВАП приводит к увеличению нахождения больных в стационаре и к их повышенной летальности. По отчету ВОЗ «Сводка фактических данных», опубликованном в 2014 г, ВАП является частой причиной смерти новорожденных детей [6]. Длительное нахождение детей на эндотрахеальной трубке приводит к развитию биопленки, которая является, как бы, «защитным экраном» для иммунной системы ребенка и не

поддается лечению стандартными антибиотиками [7]. Нужно отметить, что не рациональное использование антибиотиков приводит к устойчивости микроорганизмов. К таким препаратам относятся: ампициллин, цефотаксим (устойчивость более 90%), пиперациллин-тазобактам и левофлоксацин (устойчивость более 30%), наиболее широко используемые в неонатологии [8]. Лекарственная устойчивость среди грамотрицательной микрофлоры, к антибиотикам группы карбапенемов представляют серьезную угрозу для детей, находящихся на ИВЛ, и приводят к тяжелому течению заболевания и повышенной смертности.

Цель исследования.

Изучить антибиотикорезистентность пневмотропных патогенов при вентилятор-ассоциированных пневмониях у детей первых двух месяцев в зависимости от этиоструктуры заболевания.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе реанимационного отделения Городской Детской Клинической Больницы Скорой Медицинской Помощи города Бишкек и в отделении реанимации новорожденных в Городском Перинатальном Центре. Этиоструктура и антибиотикорезистентность вентилятор-ассоциированных пневмоний изучена у 98 детей, которые были разделены на 2 группы: доношенные – 52 и недоношенные – 46 детей.

При микробиологическом исследовании с определением чувствительности к антибиотикам, использовались следующие питательные

среды: 5% кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, среда Сабуро, Среда Эндо. Посев трахеобронхиальных аспиратов производился после подготовки пробы, в пробирку содержимое с ЭТТ добавляется 5мл стерильного физ.раствора, центрифугируется 30 минут, после этого катетер удаляется стерильным пинцетом, встряхивается руками и 500мкл. образца из пробирки переносится в специальные флаконы бактериологического анализатора HB&L LIGHT (ALIFAC, Италия). Анализатор проводит качественное исследование наличие/отсутствие микробного роста, также определяет количественные показатели в режиме реального времени. Кроме того, эти же пробы параллельно были посеяны классическим культуральным методом на твердые и жидкие питательные среды. После выделения микроорганизмов из исследуемого материала - содержимое трахеобронхиального дерева (ТБД) или мазков из зева, проводилось определение чувствительности к антимикробным препаратам диско – диффузным методом: на поверхность агара в чашке Петри наносили бактериальную суспензию выделенной культуры микроорганизма определенной плотности (0,5 McFarland), затем помещали диски, содержащие антибиотики. Метод стандартизован Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам - EUCAST. Также определяются антибиотико-резистентные культуры (БЛРС, MRSA, штамм, продуцирующий карбапенемаз). Интерпретация результатов оценки

антибиотикочувствительности

заключается в отнесении исследуемого микроорганизма к одной из трех категорий S - чувствительный I - промежуточный R –устойчивый.

Результаты и обсуждение

При анализе по группам установлено, что у больных детей, как у доношенных, так и у недоношенных, преобладает ($p<0,001$) грамотрицательная флора, затем следует грамположительная флора ($p<0,001$), реже – грибы (табл. 1).

Таблица 1 - Этиоструктура детей первых двух месяцев

Группа	Доношенные		Недоношенные	
	Кол	%	Кол	%
Флора				
Грамотрицательная	110	46,62***	117	53,42***
Грамположительная	90	38,13***	70	31,96***
Грибы	20	8,47	16	7,31
Роста микрофлоры нет	16	6,78	16	7,31
Итого	236	100%	219	100%

Примечание * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$

При сравнительном исследовании, нет достоверных различий ($p>0,05$) в высеве пневмотропных патогенов между доношенными и недоношенными детьми (табл. 2).

Таблица 2 - Сравнительная этиоструктура ВАП

Группа	Доношенные		Недоношенные		Всего	
	Кол	%	Кол	%	Кол	%
Флора						
Грамотрицательная	110	48,46	117	51,54	227	100
Грамположительная	90	56,25	70	43,75	160	100
Грибы	20	55,56	16	44,44	36	100
Роста микрофлоры нет	16	50	16	50	32	100
Итого	236	51,86	219	48,13	455	100

Выявленные значительные изменения этиоструктуры ВАП привело нас к решению изучить антибиотикочувствительность и резистентность грамположительной и грамотрицательной микрофлоры по отдельности. Анализ антибиотикограмм показывает высокую резистентность пневмотропной грамположительной микрофлоры практически ко всем широко применяемым в неонатологии антибиотикам: пенициллинам, цефалоспорином 2-го и 3-его поколения,

макролидам 1-го поколения. Высокая чувствительность сохраняется к амикацину (67,50%), клиндамицину (69,69%) и ванкомицину (90,0%). Средняя чувствительность (33,33%) сохранена к оксациллину, к цефтриаксону и цефотаксиму (38,46%), гентамицину (30,95%), ципрофлоксацину (38,46%) и триметоприму (47,16%). Но часть из них, в частности фторхинолоны и сульфаниламиды, не приемлемы в неонатологической практике (табл. 3).

Таблица 3 - Антибиотикорезистентность к грамположительной флоре

Группа		Резистентный	Чувствительный
Пенициллины			
1	Бензилпенициллин	80%	20%
2	Ампициллин	71,42%	28,51%
3	Оксациллин	66,66%	33,33%
Цефалоспорины			
4	Цефтриаксон, Цефотаксим	61,53%	38,46%
5	Цефепим	81,81%	18,18%
Макролиды			
6	Эритромицин	77,77%	22,22%
Линкозамиды			
7	Клиндамицин	30,30%	69,69%
Аминогликозиды			
8	Тобрамицин	70%	30%
9	Гентамицин	69,04%	30,95%
10	Амикацин	32,50%	67,50%
Хинолоны/фторхинолоны			
11	Ципрофлоксацин	61,53%	38,46%
12	Левифлоксацин	64%	36%
13	Офлоксацин	71,42%	28,57%
Тетрациклины			
14	Тетрациклин	67,58%	32,5%
Гликопептиды			
15	Ванкомицин	10%	90%
Сульфаниламиды			
16	Триметоприм /сульфаметоксазол	52,83%	47,16%

Более широкий диапазон антибиотиков нами применён для изучения антибиотикограмм к грамотрицательной флоре, резистентной к рутинным антибиотикам, применяемым для лечения неонатальных пневмоний. Установлена высокая резистентность практически ко всем пенициллинам и

цефалоспорином даже 3-его поколения. Высокая чувствительность сохраняется к моксифлоксацину (94,73%), амикацину (65,38%), карбопинемам (59,1 – 61,84%), линезолиду (60,0%). Средняя чувствительность (50,0% и 33,33%) установлена к нитрофуранам и к триметаприму (табл. 4).

Таблица 4 - Антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность к грамотрицательной флоре

Группа		Резистентный	Чувствительный
Группы Пенициллина			
1	Ампициллин	83,72%	16,27%
2	Амоксиклав	83,07%	16,93%
3	Ампициллин сульбактам	75%	25%
4	Тикарциллин клавулонат	96,15%	3,84%
5	Пиперациллин/тазобактам	70,96%	29,03%
Цефалоспорины			
5	Цефотаксим	83,07%	16,92%
6	Цефтазидим	86,76%	13,23%
7	Цефепим	88,88%	11,11%
Группы Карбапенемы			
8	Имепенем	38,15%	61,84%
9	Меропенем	40,90%	59,10%
Группы Аминогликозиды			
10	Тобрамицин	63,76%	36,23%
11	Амикацин	34,61%	65,38%
12	Гентамицин	64,93%	28,57%
Оксазолидиноны			
13	Линезолид	40%	60%
Монобактамы			
14	Азтреонам	63,50%	37,5%
Хинолонов/фторхинолонов			
15	Ципрофлоксацин	52%	48%
16	Норфлоксацин	43,24%	56,75%
17	Левифлоксацин	60,60%	39,40%
18	Офлоксацин	51,61%	48,38%
19	Моксифлоксацин	5,26%	94,73%
Нитрофуранты			
20	Нитрофурантоин	50%	50%
Сульфаниламиды			
21	Триметоприм/сульфаметоксазол	66,66%	33,33%

Заключение

Таким образом, наше исследование позволяет констатировать, что в этиоструктуре ВАП у детей первых двух месяцев жизни чаще преобладает грамотрицательная, чем грамположительная флора (53,42% против 31,96%, $p < 0,05$). Причем практически в равных

соотношениях как у доношенных, так и у недоношенных детей ($p > 0,05$)

Выявлены различия антибиотикорезистентности пневмотропных патогенов в зависимости от этиоструктуры ВАП.

Грамположительная микрофлора обладает высокой резистентностью практически ко всем широко применяемым

в неонатологии антибиотикам: пенициллинам, цефалоспорином 2-го и 3-го поколения, макролидам 1-го поколения. Высокая чувствительность сохраняется только к амикацину (67,50%), клиндамицину (69,69%) и ванкомицину (90,0%). Средняя чувствительность (33,33%) сохранена к оксациллину, к цефтриаксону (38,46%), гентамицину (30,95%), ципрофлоксацину (38,46%), триметоприму (47,16%).

Грамотрицательная пневмопатогенная микрофлора высоко резистентна почти ко всем антибиотикам, применяемым в неонатологической практике. Высокая

чувствительность сохраняется к ванкомицину (90,0%), моксифлоксацину (90,0%), амикацину (65,38%), карбопинемам (59,1 - 61,84%), линезолиду (60,0%). Средняя чувствительность (50,0% и 33,33%) установлена к нитрофуранам и к триметаприму. Следовательно, выбор этиотропной терапии при неонатальных ИВЛ-ассоциированных пневмониях, особенно грамотрицательной этиологии, крайне сужен, и при старт-терапии, следует прибегать к лечению антибиотиками резерва, не упуская время для использования метода «проб и ошибок» и метода эскалационной антибиотикотерапии.

Литература

1. Latania K L, Robert A W. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *Official journal of the Infectious Diseases. Letters.* 2017;15(1):28-36. <http://doi.org/10.1093/infdis/jiw282>.
2. Kathleen C, Molly H, Jeffrey S G, Pranita D T. Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections in Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. Letters.* 2020;9(1):56-66. <http://doi.org/10.1093/jpids/piz085>.
3. Aimee M D, David P N, Jennifer E G. Management of Pneumonia in the Pediatric Critical Care Unit. An Area for Antimicrobial Stewardship. *Current Pediatric Reviews. Letters.* 2017;13(1):49-66. <http://doi.org/10.2174/1573396312666161205102221>.
4. Mark L M, Andre C K. Management of Ventilator-Associated Pneumonia: Guidelines. *Clinics in Chest Medicine. Letters.* 2018;39(4):797-808 <http://doi.org/10.1016/j.ccm.2018.08.002>
5. Izeta S, Husref T, Vincenzo Di C, Cinzia A. Bacterial sepsis in neonates: Single centre study in a Neonatal intensive care unit in Bosnia and Herzegovina. *Acta Medica Academica. Letters.* 2017;46(1):7-15. <http://doi.org/10.5644/ama2006-124.181>.
6. Shrey M, Aline F, Julia B, Johannes Van D, Mike S. Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review. *Paediatrics and International Child Health. Letters.* 2018;38(1):66-75. <http://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409455>.
7. Sujata B, Sangita S, Shyam K M, Hari P K, Keshab P, Jeevan B S. Biofilm Formation by Pathogens Causing Ventilator-Associated Pneumonia at Intensive Care Units in a Tertiary Care Hospital: An Armor for Refuge. *BioMed Research International. Letters.* 2021. <http://doi.org/10.1155/2021/8817700>
8. Chand W, Neeraj G. Pediatric Blood Cultures and Antibiotic Resistance: An Overview. *Indian Journal of Pediatrics. Letters.* 2020;87(2):125-131. <http://doi.org/10.1007/s12098-019-03123-y>