

© Коллектив авторов, 2004

Х.М. Мархулия¹⁾, М.В. Кушнарева¹⁾, Г.М. Дементьева¹⁾,
И.А. Шагинян²⁾, М.Ю. Чернуха²⁾, Г.В. Алексеева²⁾, Э.А. Саакьянц¹⁾,
А.Ю. Герасимов¹⁾, И.Н. Черноног¹⁾

ЭТИОЛОГИЯ ИВЛ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

¹⁾ Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии МЗ и социального развития РФ, ²⁾ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва

В этиологии ИВЛ-ассоциированных пневмоний у новорожденных преобладают грамотрицательные микроорганизмы (91%), среди которых превалируют энтеробактерии (69%) и псевдомонады (50%). Грамположительные возбудители нередко представлены *Staphylococcus epidermidis* (у 30% детей) и энтерококками (у 26%). Грибы рода *Candida* высеваются у 36% детей. Возбудители пневмоний обладают высокой резистентностью к антибиотикам, в основном сохраняя чувствительность к амикацину, цефалоспорином 3-го и 4-го поколений, карбапенемам. Особенности этиологии пневмоний являются высокая частота ассоциаций возбудителей, их замедленная элиминация и развитие суперинфекции.

Authors studied etiology of neonatal ventilator-associated pneumonia. Gramnegative bacteria prevailed as etiologic factor (91% of cases), including *enterobacteria* (69% of cases) and *pseudomonas* (50% of cases). Grampositive bacteria were presented as *Staphylococcus epidermidis* (30% of cases) and *enterococci* (26% of cases). *Candida* was detected in 36% of patients. These microorganisms were characterized by high frequency of antibiotic-resistance, with sensitivity only to Amikacin, cephalosporines of III—IV generation, carbapenems. Etiologic structure of pneumonia in this group was characterized by high rate of microbial associations, by delayed microorganisms elimination and by development of superinfection.

Среди госпитальных инфекций у новорожденных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, пневмонии (П) занимают одно из первых мест. Среди них в настоящее время привлекают внимание П, развивающиеся на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Эти П обозначают как «вентилятор-ассоциированные» П, их частота составляет от 10% до 37,6% и зависит от длительности ИВЛ, гестационного возраста новорожденного и характера патологии, по поводу которой проводится ИВЛ [1—5]. Особенности таких П являются в большинстве случаев значительная тяжесть течения, большая распространенность воспалительного процесса в легких, сочетание с трахеобронхитом, частое развитие ателектазов (47%), бронхообструктивного синдрома (37%), бронхолегочной дисплазии (12,6%) [5].

Высокий риск возникновения таких П определяется более доступным путем проникновения мик-

роорганизмов в нижние дыхательные пути в связи со стоянием интубационной трубки, исключением значительного участка местной иммунной защиты дыхательных путей, воздействием механического фактора, ведущего к растяжению, перерастяжению, надрывам альвеол и баротравме легких, а также воздействием повышенных концентраций кислорода, которые могут вызывать неспецифическое воспаление [6].

В профилактике и лечении П важное значение имеет своевременная и адекватная антибактериальная терапия, ориентированная на возможного возбудителя.

Для взрослых отделений разработаны регистры основных возбудителей и предложены схемы антибактериальной терапии [7]. Такие ориентировочные регистры необходимы и для отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных, которые могут быть разработаны на основании многоцентровых

исследований по микробиологическому мониторингу в этих отделениях.

Целью данного исследования явилось определение этиологической структуры ИВЛ-ассоциированных П у недоношенных новорожденных, находящихся в отделении реанимации.

Настоящая работа проводилась в отделе физиологии и патологии новорожденных МНИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения и социального развития РФ на базе двух стационаров для новорожденных г. Москва с 2002 по 2004 гг.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 100 недоношенных детей с ИВЛ-ассоциированной П, с массой тела при рождении от 680 до 2660 г ($2001,5 \pm 182,3$ г) и гестационным возрастом от 24 до 37 недель ($31,59 \pm 0,34$ нед).

Новорожденные родились у женщин с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. Хронические соматические заболевания отмечались у 65 женщин (гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, хронический бронхит, хронический пиелонефрит и др.), заболевания репродуктивных органов — у 76 (хронический аднексит, эрозия шейки матки, эндометриоз и др.). Патологическое течение беременности (гестоз, анемия, угроза прерывания) отмечалось у всех женщин. 22 новорожденных родились путем операции кесарева сечения. Осложнения в родах в виде родового отхождения околоплодных вод, кровотечения отмечались у 23 женщин.

Состояние большинства новорожденных при рождении было тяжелым. Всем детям проводились реанимационные мероприятия, в том числе ИВЛ. В связи с наличием асфиксии оценка по шкале Апгар менее 6 баллов на 1-й минуте жизни была у 56 детей. С первых суток жизни все новорожденные находились на продленной ИВЛ, в том числе по поводу синдрома дыхательных расстройств — 64 ребенка, тяжелой асфиксии в родах — 13 детей и аспирационного синдрома — 23 ребенка. У большинства детей (у 75) на 6—12-й день жизни, а у 25 новорожденных на 4—5-й была диагностирована П на основании клинических, рентгенологических и дополнительных лабораторных методов исследований. У 64 детей была тяжелая П, у 36 — П средней степени тяжести. Острое течение П отмечалось у 78 новорожденных, затяжное — у 22. Осложнения в виде пневмоторакса наблюдались у 9 детей, бронхолегочной дисплазии — у 6 и исход в сепсис — у 5 новорожденных.

Всем детям наряду с анализом клинического течения заболевания были проведены специальные микробиологические исследования трахеобронхиальных аспиратов (ТБА) в динамике наблюдения. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили общепринятыми методами [8—10]. Этиологически значимыми считали возбу-

дителей, которые обнаруживались в ТБА в количестве $lg4$ и более колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл. Принадлежность штаммов к госпитальным возбудителям определяли на основании изучения антибиотикограмм, а также биохимических и серологических свойств [8—11]. Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузным методом [11] и методом серийных разведений на анализаторе АТВ Expretion (Biomere, Франция).

Дополнительно методом полимеразной цепной реакции и электрофореза исследовали генотип штаммов наиболее часто обнаруживаемого возбудителя — *Pseudomonas aeruginosa* [12].

Результаты и их обсуждение

У большинства новорожденных были выделены грамотрицательные микроорганизмы (91%), среди которых преобладали энтеробактерии, обнаруженные у 69% детей. Энтеробактерии чаще всего были представлены *Escherichia coli* (26% детей) и *Klebsiella pneumoniae* (24%). Другие виды энтеробактерий встречались значительно реже (у 2—8% детей). Однако в процентном отношении среди отдельных возбудителей на первом месте стоит *Pseudomonas aeruginosa*, выделенная у 35% детей. Нередко, в 14% случаях, этиология ИВЛ-ассоциированных П была представлена *Stenotrophomonas maltophilia*. Другие грамотрицательные микроорганизмы (*Bacteroides spp.*, *Haemophilus influenzae*) встречались редко.

Грамположительные возбудители П были представлены стафилококками, среди которых преобладал *Staphylococcus epidermidis* с гемолитическими свойствами (у 30% детей), а также энтерококками (у 26%). Обращает на себя внимание относительно редкое выделение *Streptococcus pneumoniae* — у 1% детей. Грибы рода *Candida* высевались из ТБА у 36% детей. Бактериальные возбудители П обнаруживались в ТБА в количестве от $lg4$ до $lg8$ КОЕ/мл, а грибы рода *Candida* — от $lg4$ до $lg6$ КОЕ/мл (табл. 1).

У 80% детей возбудителями П являлись госпитальные штаммы микроорганизмов и у 20% — негоспитальные штаммы.

Среди госпитальных штаммов также большинство составили грамотрицательные бактерии (у 69% детей), представленные *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Klebsiella pneumoniae*. Редко обнаруживались *Citrobacter diversus* (у 1%), *Enterobacter cloacae* (у 6%) и *Ervinia amilovora* (у 5%).

При остром течении П среди грамотрицательных бактерий преобладали *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, а среди грамположительных — *Staphylococcus epidermidis* с гемолитическими свойствами. При затяжном течении П основным возбудителем являлась *Stenotrophomonas maltophilia*.

У 30% обследованных детей наблюдалась монобактериальная инфекция, еще у $1/3$ детей — ассоциации бактерий с грибами, а у остальных новорожденных, составивших 40%, — ассоциации 2 и более бактериальных возбудителей, пре-

Таблица 1

**Этиологическая структура
ИВЛ-ассоциированных пневмоний
у недоношенных детей**

Микроорганизмы	Количество выделенных штаммов	% от общего числа всех микроорганизмов
<i>E. coli</i>	26	11,3
<i>K. pneumoniae</i>	24	10,43
<i>K. oxytoca</i>	1	0,43
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	2,61
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	0,87
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,87
<i>Ervinia amilovor</i>	5	2,2
<i>Citrobacter diversus</i>	1	0,43
<i>Providencia shigeloides</i>	2	0,87
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	2,61
<i>Ps. aeruginosa</i>	35	15,22
<i>Sten. maltophilia</i>	14	6,1
<i>S.epidermidis</i>	30	13,04
<i>S.aureus</i>	4	1,74
<i>Streptococcus B</i>	2	0,87
<i>Pneumococcus</i>	1	0,43
<i>Enterococcus faecalis</i>	25	10,87
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0,43
<i>H.influenzae</i>	4	1,74
<i>Bacteroides spp.</i>	2	0,87
<i>Moraxella</i>	2	0,87
<i>Candida albicans</i>	36	15,7
Итого	230	100

имущественно энтеробактерий с псевдомонадами или с грамположительными кокками.

У 4 из 15 новорожденных с аспирационным синдромом при рождении в этиологической структуре ИВЛ-ассоциированных П встречалась *Pseudomonas aeruginosa* в сочетании с микоплазмами и уреоплазмами.

У 13 детей из ТБА были выделены ассоциации двух госпитальных штаммов. Это были сочетания *Klebsiella pneumoniae* с псевдомонадами (у 8 детей) или грамположительными кокками (у 2), а также *Pseudomonas aeruginosa* со *Staphylococcus epidermidis* (у одного ребенка) или с *Stenotrophomonas maltophilia* (у 2). У 3 новорожденных наблюдались сочетания 3 госпитальных штаммов: у одного ребенка *Pseudomonas aeruginosa* высевалась в сочетании с *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus epidermidis*, и у 2 детей — с *Stenotrophomonas maltophilia* и *Staphylococcus epidermidis*.

У 35 детей госпитальные возбудители встречались в ассоциации с негоспитальными штаммами, преимущественно *Esherichia coli* и *Enterococcus faecalis*.

У недоношенных новорожденных с разной массой тела при рождении (менее и более 1500 г) не было установлено различий в спектре бактериальных возбудителей. Однако отмечены отличия по частоте ассоциаций возбудителей П между данными группами новорожденных. Так, у 65% детей с массой тела менее 1500 г отмечались сочетания микроорганизмов как при первичном обследовании, так и в динамике заболевания. В то же время у детей с массой тела при рождении более 1500 г ассоциации микроорганизмов первично наблюдались у 45% новорожденных, а при повторном обследовании — только у 36%.

Нами было выявлено, что ИВЛ-ассоциированные П у обследованных детей характеризовались высокой частотой (у 78 детей) суперинфекции. Среди них у 45 детей имела место однократная смена возбудителя, у 26 — двукратная и у 7 детей возбудители менялись трижды. Как правило, смена возбудителя происходила через 7—9 дней (в среднем $9 \pm 0,81$ дней).

Чаще всего суперинфекция была обусловлена госпитальными штаммами *Pseudomonas aeruginosa* (у 20% детей), *Stenotrophomonas maltophilia* (у 7%), *K. pneumoniae* (у 12%). Как возбудители суперинфекции госпитальные штаммы грамположительных кокков встречались редко: *Staphylococcus epidermidis* — у 6 детей, *Staphylococcus aureus* — у одного ребенка.

Негоспитальные штаммы также были возбудителями суперинфекции. Так, у 9 детей выявлялась *E. coli*, у 14 детей — *Enterococcus spp.*, у 2 детей — *Acinetobacter baumannii*, у одного ребенка — *Enterobacter aerogenes*, у 2 детей — *Haemophilus influenzae*.

Смена возбудителя сочеталась с новой волной инфекционно-воспалительного процесса в легких, затяжным течением заболевания и развитием осложнений.

Исследование антибиотикограмм возбудителей П показало, что большинство микроорганизмов были полирезистентными к антибиотикам. Так, все выделенные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* (у 35 новорожденных) сохраняли чувствительность только к аминогликозидам (амикацину, гентамицину) и были устойчивыми к другим антибиотикам широкого спектра действия. Госпитальный штамм *Stenotrophomonas maltophilia*, помимо этих антибиотиков, был чувствителен к левомицетину. *Klebsiella pneumoniae* проявляла высокий уровень резистентности, сохраняя чувствительность только к имипенему/циластатину, амикацину и полимиксину. *Enterobacter cloacae* и *Ervinia amilovor* (имели одинаковый спектр антибиотикограмм) были чувствительны к амикацину, гентамицину, имипенему/циластатину и левомицетину. *Citrobacter diversus* был чувстви-

телен только к имипенему/циластатину и ципрофлоксацину.

Госпитальный штамм *Staphylococcus epidermidis* сохранял чувствительность только к ванкомицину, гентамицину и амикацину, а *Staphylococcus aureus* — к цефалексину, цефазолину и ванкомицину.

Низкой резистентностью к антибиотикам отличались негоспитальные штаммы микроорганизмов. Так, все выделенные штаммы *Enterococcus spp.* (100%) были чувствительны к ванкомицину. Большинство из них сохраняли чувствительность к имипенему/циластатину (81%), ампициллину (66%), рифампицину (56%). 50% выделенных штаммов были чувствительными к амикацину. К цефотаксиму и цефтазидиму сохраняли чувствительность 42% штаммов, и всего лишь 19% оставались чувствительными к цефаклору.

Большинство штаммов *Escherichia coli* были чувствительны к антибиотикам широкого спектра действия: к гентамицину (88%), полимиксину (85%), цефотаксиму (81%) и канамицину (65%). Все выделенные штаммы (100%) сохраняли чувствительность к амикацину, имипенему/циластатину, левомицетину и ципрофлоксацину. Наименьшую чувствительность данный микроорганизм проявлял к ампициллину (42%), карбенициллину (35%) и нетилмицину (31%).

Выделенные штаммы *Streptococcus spp.* (3) были чувствительными к бензилпенициллину, ампициллину, карбенициллину, цефалексину, цефазолину, линкомицину, олеандомицину, левомицетину, ристомицину и устойчивыми к полимиксину.

Все штаммы *Haemophilus influenzae* (4) проявляли высокую чувствительность к линкомицину, левомицетину, азитромицину; умеренную чувствительность — к ампициллину, цефаклору, цефотаксиму, имипенему/циластатину и были устойчивыми к гентамицину, эритромицину, олеандомицину, канамицину и полимиксину.

Выделенные штаммы *Bacteroides fragilis* (2) были чувствительны к метронидазолу.

Особенностью изучаемых П являлось также замедленное исчезновение возбудителя из дыхательных путей. У 39% новорожденных после окончания антибактериальной терапии и при нормализации клинической и рентгенологической картины в дыхательных путях обнаруживались те же микроорганизмы, что и в остром периоде заболевания, но не в этиологически значимых титрах (10^1 — 2×10^2 КОЕ/мл). Чаще всего это касалось таких микро-

Таблица 2

Замедленная элиминация возбудителей ИВЛ-ассоциированных пневмоний у 39 недоношенных новорожденных

Возбудители	Количество выделенных штаммов после лечения
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	13
<i>Enterococcus faecium</i>	2
<i>Erwinia amilovora</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4

организмов, как *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, реже — *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia* и др. (табл. 2).

Заключение

Таким образом, этиологическая структура ИВЛ-ассоциированных П у недоношенных новорожденных, находящихся в отделении реанимации, представлена широким спектром возбудителей, большинство из которых составляют госпитальные штаммы грамотрицательных микроорганизмов с высокой резистентностью к антибиотикам, широко используемым в неонатологии. Особенности этиологической структуры таких П являются высокая частота ассоциаций возбудителей, их замедленная элиминация, развитие суперинфекции. Это определяет подходы к лечению П у новорожденных, а именно: комплексная антибактериальная терапия в начальном периоде должна включать комбинированное применение антибиотиков широкого спектра действия, перекрывающего спектр чувствительности всех возможных возбудителей. Необходим микробиологический мониторинг в отделении новорожденных для выявления госпитальных штаммов и определения их чувствительности к антимикробным препаратам. Следует проводить повторные микробиологические посевы ТБА у детей с ИВЛ-ассоциированными П через 7—9 дней для выявления возбудителей вторичной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatricjournal.ru> № 3/2005, приложение № 5.

1. Синопальников А.И., Дмитриев Ю.К. // Рос. мед. вест. — 2000. — № 3. — С. 45 — 51.
2. Боровик А.В., Руднов В.А. // Вест. интен.тер. — 1996. — № 2—3. — С. 29 — 33.
3. Лерма Ф.А. // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46, № 12. — С. 42 — 51.
4. Cook D. // Intensive Care Med. — 2000. — Vol. 26. — Suppl. 1. — P. 31 — 37.
5. Кешишян Е.С. Клиника, лечение, прогнозирование и исходы инфекционных осложнений при применении продленной ИВЛ у новорожденных с дыхательными нарушениями: Дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1996. — 261 с.
6. Francioli P., Chastre J., Langer M. et al. // Clin. Microbiol. Infect. — 1997. — Vol. 3. — Suppl. 1. — P. 61 — 77.
7. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. Нозокомиальные пневмонии в хирургии. Методические рекомендации. — М., 2003. — 20 с.
8. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями. / С.Д. Татарникова, В.А. Килессо, Н.С. Премухина и др. — М., 1984. — 142 с.
9. Микробиологическая диагностика стрептококковых инфекций. Методические рекомендации. / Н.И. Брико, А.С. Ещина, Н.Н. Филатов и др. — М., 1996. — 31с.
10. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в КДЛ лечебно-профилактических учреждений. — Приказ №535 от 22.04.85. МЗ СССР. — 126 с.
11. Инструкция по применению дисков для определения чувствительности к антибиотикам. — М., 1986. — 20 с.
12. Шагинян И.А. // Клин. микробиол. и антимикробная химиотер. — 2000. — Т. 2, № 3. — С. 92 — 99.