

## МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Петрова И.В., Малюжинская Н.В., Селезнева Н.С., Кожевникова К.В.

*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, e-mail: irina-petrova\_09@mail.ru*

В структуре нозологических форм инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) у новорожденных детей на территории Волгоградской области доминируют инфекция мочевыводящих путей, омфалит, уточненные расстройства пищеварения. Согласно проведенному анализу за 2013–2015 гг., в этиологии ИВЗ у новорожденных детей отмечен рост условно патогенных Грамм (+) бактерий: 17,7 %; 35,9 % и 38,3 % соответственно. Видовой состав Грамм (+) возбудителей был представлен: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus*. Отмечен рост высеваемости штаммов стафилококков *Staphylococcus aureus* в 4 раза. Выявлен рост устойчивости *Staphylococcus aureus* к б-лактамам антибиотикам – Ампициллину, Оксациллину, цефалоспорином III поколения и чувствительности к Ванкомицину. Полученные результаты исследования показывают необходимость регулярного мониторинга антибиотикограмм для оптимизации антимикробной химиотерапии у новорожденных детей. Данные анализа антибиотикограмм могут быть полезны при выборе препаратов для эмпирической терапии новорожденных с данной патологией.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания, новорожденный ребенок, бактериальные патогены, бактериологический мониторинг, антибиотикограмма, антибиотикорезистентность, антибиотикочувствительность, MRSA.

## MONITORING OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF GRAM-POSITIVE MICROORGANISMS IN NEWBORNS

Petrova I.V., Malyuzhinskaya N.V., Selezneva N.S., Kozhevnikova K.V.

*Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: irina-petrova\_09@mail.ru*

In the structure of nosological forms of infectious-inflammatory diseases (iid) in digestive disorders. According to the analysis in 2013–2015, in the etiology of infection and inflammatory diseases in newborns is marked by the growth of conditionally pathogenic Gram (+) bacteria: 17.7 percent; of 35.9 % and 38.3 %, respectively. The species composition of Gram (+) pathogens was: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. The increase in visivamente strains of staphylococci *Staphylococcus aureus* 4 times. Revealed an increase in resistance of *Staphylococcus aureus* to b-lactam antibiotics - Ampicillin, Oxacillin, cephalosporins of the III generation and increasing susceptibility to Vancomycin. The obtained results show the need for regular monitoring of the antibiogram for the optimization of antimicrobial chemotherapy in infants. Data analysis the antibiogram may be useful in the selection of drugs for empirical therapy in newborns with this pathology.

Keywords: infectious-inflammatory diseases, newborn baby, bacterial pathogens, bacteriological monitoring, antibiogram, antibiotic resistance, antibiotic susceptibility, MRSA.

Инфекционно-воспалительные заболевания у новорожденных детей занимают лидирующее место среди причин младенческой смертности [5]. Инфекционные заболевания матери влияют на состояние здоровья новорожденного ребенка и приводят к росту данной патологии [1,10]. Возбудителями инфекционно-воспалительных заболеваний являются представители разных таксономических групп: вирусы, простейшие, грибы и бактерии, в том числе микоплазмы и хламидии [2,7]. Также причиной развития инфекционно-воспалительных заболеваний могут быть не отдельные патогенные микроорганизмы, а микробные сообщества.

Таким образом, ИВЗ можно считать заболеваниями полимикробной этиологии [6,9]. Однако ведущая роль в этиологии этих заболеваний принадлежит бактериальным патогенам. В свою очередь, развитие инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей могут вызывать как патогенные микроорганизмы, так и условно-патогенные бактерии.

Дискуссионным остается вопрос первопричины возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей – свойства и количество возбудителя или особенности иммунитета новорожденного ребенка. Постоянно изменяющиеся особенности микроорганизмов отражаются на тяжести и течении инфекционного процесса. Для снижения частоты инфекционной патологии у новорожденных детей важными являются исследования по изучению этиологической структуры возбудителей, совершенствование клинико-лабораторных критериев диагностики и эффективная антибактериальная терапия.

В связи с этим изучение региональной специфики возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний и их антибиотикорезистентности необходимо для оптимизации рациональной антимикробной терапии и снижения уровня данной патологии среди новорожденных детей [3, 4, 8].

### **Цель работы**

Изучение антибиотикорезистентности грамположительной флоры у новорожденных детей г. Волгограда с инфекционно-воспалительными заболеваниями, поступивших в отделение патологии новорожденных за период 2013–2015 гг.

**Методика исследования.** В ретроспективное описательное исследование включено 248 детей периода новорожденности с инфекционно-воспалительными заболеваниями, поступивших в отделение патологии новорожденных из родильных домов и амбулаторно-поликлинических учреждений г. Волгограда. Всем больным проводилось бактериологическое исследование различных биотопов. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли методами классической микробиологии. Определение чувствительности выделенных микроорганизмов выполняли диско-диффузионным методом (Агар АГВ), антимикробным диском НИЦФ (Оболенск).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере (IntelCore i7-3612QM, 2,1 GHz) с использованием статистического пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, Tulsa, USA). Наличие статистически значимой разницы при сравнении относительных частот в двух несвязанных группах проводилась с использованием двустороннего теста Фишера. За уровень статистической значимости различий показателей принималась величина  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и обсуждение**

За период исследования ведущее место в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей занимали локальные формы инфекции: с инфекцией мочевыводящих путей (ИМВП) госпитализировано 72 (29,0 %) ребенка, с пиодермиями – 27 детей (10,8 %), с омфалитом – 58 детей (23,5 %), с конъюнктивитом – 36 детей (14,6 %), другими уточненными расстройствами системы пищеварения – 55 ребенка (22,1 %). Сочетание очагов инфекции было диагностировано у 29 (12,7 %) пациентов. Нозологическая структура инфекционно-воспалительных заболеваний по годам представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей, поступивших за 2013–2015 гг.

<b>ИВЗ</b>	<b>2013 г. n=69</b>	<b>2014 г. n=85</b>	<b>2015 г. n=94</b>	<b>P</b>
Инфекции мочевыводящих путей	35(50,7 %)	15 (17,6 %)	22 (23,4 %)	<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
Уточненные расстройства пищеварения	12 (17,3 %)	21 (24,7 %)	26 (27,6 %)	p <sub>1-3</sub> =0,12
Омфалит	9 (13,1 %)	23 (27,1 %)	26 (27,6 %)	<b>p<sub>1-2</sub>=0,033</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,026</b>
Пиодермии	5 (7,23 %)	12 (14,2 %)	10 (10,6 %)	p <sub>1-2</sub> =0,1
Конъюнктивит	8(11,56 %)	14 (16,4 %)	10 (10,6 %)	

В структуре нозологических форм перинатальных ИВЗ у новорожденных доминировали инфекция мочевыводящих путей (ИМВП), омфалит, отмечена тенденция к увеличению уточненных расстройств пищеварения у детей. В течение исследуемого периода отмечено снижение новорожденных с диагнозом ИМВП и увеличение с диагнозом омфалит.

При этиологической верификации диагноза у новорожденных детей, поступивших в отделение в 2013 году, грамположительные кокки высевались в 17,7 % исследованиях (12 случае), в 2014 году – в 35,9 % (30 случаев), в 2015 году – в 38,3 % образцов (26 случаев).

В этиологии грамположительной флоры в 2013 году преобладал *Enterococcus* – в 26,0 % анализах, *Staphylococcus epidermidis* – в 20,2 %, *Staphylococcus aureus* – в 17,3 % исследованиях. В 2014–2015 годах лидирующую позицию занимал *Staphylococcus aureus* – в 52,9 % и 66,9 % материалах соответственно, *Staphylococcus epidermidis* – в 34,1 % и 11,6 % образцах, *Enterococcus* – в 15,3 % и 21,2 % анализах.

Этиология микроорганизмов в зависимости от локализации патологического процесса ИВЗ представлена в таблице 2.

Таблица 2

Структура грамположительной флоры у новорожденных детей при ИВЗ в 2013–2015 гг.

<b>ИВЗ</b>	<b>2013 г. n=69</b>	<b>2014 г. n=85</b>	<b>2015 г. n=94</b>	<b>p</b>
ИМВП	Enterococcus 21,7%	Enterococcus 9,4%	Enterococcus 19,1%	<b>p<sub>1-2</sub>=0,03</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,06</b>
		Staphylococcus aureus 1,2%	Staphylococcus aureus 4,2%	
	Staphylococcus epidermidis 2,9%	Staphylococcus epidermidis 5,9%		
Омфалит	Enterococcus 4,3%	Enterococcus 4,7%	Enterococcus 1%	<b>p<sub>1-2</sub>=0,006</b> <b>p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
	Staphylococcus aureus 2,9%	Staphylococcus aureus 16,4%	Staphylococcus aureus 22,3%	
	Staphylococcus epidermidis 4,3%	Staphylococcus epidermidis 8,2%	Staphylococcus epidermidis 4,2%	
Пиодермии	Staphylococcus aureus 4,3%	Staphylococcus aureus 5,9%	Staphylococcus aureus 6,4%	
	Staphylococcus epidermidis 2,9%	Staphylococcus epidermidis 7%	Staphylococcus epidermidis 4,2%	
Конъюнктивит		Enterococcus 1,2%	Enterococcus 1,1%	
	Staphylococcus aureus 1,4%	Staphylococcus aureus 9,4%	Staphylococcus aureus 6,4%	<b>p<sub>1-2</sub>=0,035</b>
	Staphylococcus epidermidis 10,1%	Staphylococcus epidermidis 13%	Staphylococcus epidermidis 3,2%	<b>p<sub>1-2</sub>=0,07</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,015</b>
Другие уточненные расстройства пищеварения	Staphylococcus aureus 8,7%	Staphylococcus aureus 20%	Staphylococcus aureus 27,6%	<b>p<sub>1-2</sub>=0,05</b> <b>p<sub>1-3</sub>=0,003</b>

Среди возбудителей, вызывающих инфекцию мочевыводящих путей у новорожденных в 2013-2015 гг., доминировал Enterococcus – в 21,7 %, 9,4 % и 19,1 % исследованиях соответственно.

В структуре микрофлоры при омфалите в 2013 году чаще высевались Enterococcus и Staphylococcus epidermidis – по 4,3 %. образцах В 2014–2015 годах преобладал Staphylococcus aureus – 16,4 % и 22,3 % анализах. При пиодермиях у новорожденных детей при бактериологическом обследовании в 2013–2015 годах выделялись штаммы Staphylococcus: Staphylococcus epidermidis – в 2,9 %, 7 % и 4,2 % исследованиях соответственно, Staphylococcus aureus – в 4,3 %, 5,9 % и 6,4 % результатах. Среди возбудителей, вызывающих конъюнктивит в 2013–2015 годах, преобладали штаммы Staphylococcus: Staphylococcus epidermidis – в 10,1 %, 13 % и 3,2 % соответственно, Staphylococcus aureus – в 1,4 %, 9,4 % и 6,4 %. При расстройствах пищеварения в 2013–2015 годах выделял Staphylococcus aureus, отмечен его рост в динамике – 8,7 %, 20 % и 22,3 % соответственно.

Таким образом, за 2013–2015 годы, в этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей отмечен рост высеваемости грамположительных бактерий в 2 раза. Видовой состав грамположительных возбудителей был представлен:

*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus*. Среди грамположительных микроорганизмов ведущим возбудителем инфекции мочевыводящих путей у детей был *Enterococcus*; омфалиты, пиодермии, конъюнктивиты и расстройства пищеварения чаще вызывали штаммы стафилококков.

Результаты антибиотикограмм грамположительных возбудителей при инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных за период исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3

Антибиотикограмма грамположительной микрофлоры при инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных детей в 2013–2015 гг.

Антибиотики	Антибиотикочувствительность								
	Enterococcus			Staphylococcus epidermidis			Staphylococcus aureus		
	2013 n=69	2014 n=85	2015 n=94	2013 n=69	2014 n=85	2015 n=94	2013 n=69	2014 n=85	2015 n=94
Ампициллин	11 15,9%	6 7%	9 9,5%	2 2,8%	8 9,4%	1 1%	1 1,4%	7 8,2%	4 4,2%
<b>p</b>	p <sub>1-2</sub> =0,079			p <sub>1-2</sub> =0,097			p <sub>1-2</sub> =0,057		
Оксациллин	-	-	-	11 15,9%	24 28,2%	3 3,1%	11 15,9%	31 36,4%	18 19,1%
<b>p</b>				p <sub>1-3</sub> =0,004; p <sub>2-3</sub> <0,001			p <sub>1-2</sub> =0,004; p <sub>1-3</sub> =0,01		
Цефтриаксон	2 2%	1 1,1%	-	7 10,1%	25 29,4%	3 3,1%	6 8,7%	41 47,7%	22 23,4%
<b>p</b>				p <sub>1-2</sub> =0,003; p <sub>2-3</sub> <0,001			p <sub>1-2</sub> <0,001; p <sub>1-3</sub> =0,014; p <sub>2-3</sub> <0,001		
Цефепим	-	-	-	6 8,6%	3 3,5%	-	1 1,4%	1 1,1%	12 12,7%
<b>p</b>							p <sub>1-3</sub> =0,01; p <sub>2-3</sub> =0,003		
Ванкомицин	11 15,9%	10 11,7%	6 5,9%	10 14,4%	13 15,2%	8 8,5%	1 1,4%	4 4,7%	31 32,9%
<b>p</b>	p <sub>1-3</sub> =0,037						p <sub>1-3</sub> <0,001; p <sub>2-3</sub> <0,001		
Амикацин	-	-	-	-	6 7%	-	-	6 7%	3 3,1%
Гентамицин	-	-	-	11 15,9%	23 27%	-	12 17,3%	41 48,2%	37 39,3%
<b>p</b>							p <sub>1-2</sub> <0,001; p <sub>1-3</sub> =0,003		

<b>Антибиотикорезистентность</b>									
Антибиотики	<b>Enterococcus</b>			<b>Staphylococcus epidermidis</b>			<b>Staphylococcus aureus</b>		
	<b>2013 n=69</b>	<b>2014 n=85</b>	<b>2015 n=94</b>	<b>2013 n=69</b>	<b>2014 n=85</b>	<b>2015 n=94</b>	<b>2013 n=69</b>	<b>2014 n=85</b>	<b>2015 n=94</b>
Ампициллин	6 8,6%	4 4,7%	7 7,4%	13 18,8%	42 49,4%	10 10,6%	8 11,5%	33 38,8%	38 40,4%
<b>p</b>				<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001; p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>			<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001; p<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>		
Оксациллин	1 1,4%	1 1,1%	1 1%	3 4,3%	13 15,2%	8 8,5%	-	3 3,5%	19 20,2%
<b>p</b>				<b>p<sub>1-2</sub>=0,027;</b>			<b>p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>		
Цефтриаксон	1 1,4%	1 1,1%	1 1%	4 5,7%	15 17,4%	5 5,3%	1 1,4%	4 4,7%	12 12,7%
<b>p</b>				<b>p<sub>1-2</sub>=0,027; p<sub>2-3</sub>=0,01</b>			<b>p<sub>1-3</sub>=0,008</b>		
Цефепим	-	-	1 1%	1 1,4%	-	6 6,3%	-	1 1,1%	13 13,8%
<b>p</b>							<b>p<sub>2-3</sub>=0,001</b>		
Амикацин	-	-	-	1 1,4%	2 2,3%	-	-	-	1 1,1%
Гентамицин	2 2,8%	1 1,1%	1 1%	4 5,7%	24 28,2%	6 6,3%	-	-	2 2,1%
<b>p</b>				<b>p<sub>1-2</sub>&lt;0,001; p<sub>2-3</sub>&lt;0,001</b>					

За период исследования выявлена тенденция к снижению антибиотикочувствительности штаммов *Enterococcus* к Ампициллину и Ванкомицину; *Staphylococcus epidermidis* к Ампициллину (за 2013–2014 гг.), Оксациллину (за 2014–2015 гг.), Цефтриаксону (за 2014–2015 гг.), Цефепиму (за 2013–2014 гг.) и Ванкомицину (за 2014–2015 гг.); *Staphylococcus aureus* к Ампициллину (за 2014–2015 гг.), Оксациллину (за 2014–2015 гг.), Цефтриаксону (за 2014–2015 гг.), Амикацину (за 2014–2015 гг.) и повышение чувствительности к Ванкомицину.

При анализе антибиотикорезистентности штаммов *Enterococcus* за три года исследования существенной динамики не выявлено. У *Staphylococcus epidermidis* отмечено повышение резистентности к Ампициллину, Оксациллину, Цефтриаксону и Гентамицину за 2013–2014 годы. У штаммов *Staphylococcus aureus* зарегистрировано формирование резистентности к Ампициллину, Оксациллину (за 2014–2015 гг.), Цефтриаксону и Цефепиму (за 2014–2015 гг.).

Анализ мониторинга антибиотикограмм за 2014–2015 годы выявил рост резистентности штаммов *Staphylococcus aureus* к Оксациллину в 5,8 раза, что свидетельствует о нарастании удельного веса метициллиноустойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Полученные данные могут быть полезны в разработке протоколов ведения новорожденных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями в рамках данного лечебного учреждения.

### **Выводы**

1. В структуре нозологических форм перинатальной инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных доминировали инфекция мочевыводящих путей, омфалит, уточненные расстройства пищеварения у детей.
2. Согласно проведенному анализу за 2013–2015 гг., в этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей г. Волгограда отмечен рост условно патогенных грамположительных бактерий: 17,7 %; 35,9 % и 38,3 % соответственно. Видовой состав грамположительных возбудителей не менялся и был представлен: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus*.
3. Среди выделенных грамположительных микроорганизмов преобладали стафилококки, отмечен рост высеваемости штаммов *Staphylococcus aureus* в 4 раза.
4. За три года исследования выделенная грамположительная флора сохранила резистентность к Ампициллину. Выявлен рост устойчивости *Staphylococcus aureus* к  $\beta$ -лактамным антибиотикам – Ампициллину, Оксациллину, цефалоспорином III поколения и повышение чувствительности к Ванкомицину.
5. Периодическая ротация антибиотиков в отделении необходима для снижения антибиотикорезистентных штаммов бактерий.
6. Полученные результаты исследования показывают необходимость регулярного мониторинга антибиотикограмм для оптимизации антимикробной химиотерапии у новорожденных детей.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РГНФ и Администрации Волгоградской области в рамках проекта проведения научных исследований («Оценка факторов риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей в Волгоградской области: социальные аспекты»), проект №16-16-34005.*

### **Список литературы**

1. Володин Н.Н. Неонатология. Национальное руководство / Н.Н. Володин – Москва: ГЭОТАР «Медиа», 2008. – 749 с.

2. Иванов Д.О. Современные аспекты организации неонатальной помощи / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко. – СПб.: Изд-во Н-Л., 2011. – 464 с.
3. Малюжинская Н.В., Петрова И.В., Селезнева Н.С. Перинатальные факторы риска, их роль в развитии перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями // *Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки* Материал X международной научно-практической конференции. – 2016. – С. 19-22.
4. Малюжинская Н.В., Петрова И.В., Селезнева Н.С., Кожевникова К.В., Скучаева Л.В. Сравнительный анализ микробиологического мониторинга инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей на территории Волгоградской области. // *Российский иммунологический журнал*. – 2016. – Т.10 (19). – № 4. – С. 34-36.
5. Самсыгина Г.А., Герасимова Н.В., Першина Г.Д. Этиология гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных // *Международный журнал медицинской практики*. – 2000. – № 4. – С. 28-30.
6. Самсыгина Г.А., Дудина Т.А., Корнюшин М.А., Овечкина Н.В. Структура и чувствительность внебольничных инфекционных заболеваний бактериальной природы у детей // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2000. – Т.45. – № 3. – С. 15-19.
7. Самсыгина Г.А. Эволюция возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных // *Педиатрия*. – 1997. – № 3. – С. 10-14.
8. Селезнева Н.С., Малюжинская Н.В., Петрова И.В. Оценка результатов микробиологического мониторинга у новорожденных детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями на территории Волгоградской области // *Материалы IX международной научно-практической конференции «Наука в современном информационном обществе*. – 2016. – С. 34-36.
9. Шабалов Н.П. Неонатология. Т.2 / Н.П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 640 с.
10. Шакина И.А. Клинико-морфологическая характеристика пациенток с внутриутробной инфекцией при беременности // *Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии в постдипломном образовании врачей*. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Омск, 2008. – С. 102-104.