

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Насирдинов Ф.Р.¹, Боконбаева С.Д.¹, Ким Е.Г.¹, Шайдерова И.Г.¹

¹*Кыргызский российский славянский университет, Бишкек, e-mail: picaso-uz@mail.ru*

Одной из наиболее тяжелых внутрибольничных инфекций в неонатальных отделениях реанимации являются вентилятор-ассоциированные пневмонии, чаще всего реализующиеся у больных детей, получающих респираторную поддержку в виде искусственной вентиляции легких или применения инвазивных методов санации трахеобронхиального дерева. В генезе развития вентилятор-ассоциированных пневмоний у больных на искусственной вентиляции легких играет большую роль механическое повреждающее влияние интубационной трубки на анатомические структуры верхних дыхательных путей. Кроме того, эндотрахеальная трубка является проводником и источником инфицирования нижних дыхательных путей посредством микроаспирации вокруг манжеты трубки в момент интубации или образования бактериальной биопленки внутри самой эндотрахеальной трубки. Важную роль в генезе развития вентилятор-ассоциированных пневмоний играют вирулентность пневмопатогенной микрофлоры и качество иммунологической защиты организма больного ребенка. Частота развития вентилятор-ассоциированных пневмоний связана с продолжительностью нахождения больного на искусственной вентиляции легких. Чем дольше ребенок находится на искусственной вентиляции легких, тем выше риск реализации вентилятор-ассоциированной пневмонии. В исследовании изучены изменчивость этиологической структуры вентилятор-ассоциированных пневмоний у доношенных и недоношенных новорожденных детей на трех этапах развития: в первые 24 ч, в 48–72 и в 72–96 ч интубации – микробиологическим методом, полимеразная цепная реакция и проведен иммуноферментный анализ. Рутинное микробиологическое исследование у новорожденных детей на искусственной вентиляции легких повышает риски механического повреждения слизистых дыхательных путей и риск контаминации. Исследования проведено разработанным методом забора биоматериала вакуумным аспиратором в стерильную пробирку без извлечения интубационной трубки и контакта с окружающей средой. На первом этапе преобладает высеивание грамположительной микрофлоры. В динамике отмечаются рост грамотрицательной и снижение грамположительной микрофлоры. Наблюдается рост патогенных штаммов бактерий. Из пневмотропных патогенов, специфичных для неонатального периода, у недоношенных детей чаще выявляется иммуноглобулин М (IgM) к цитомегаловирусу, у доношенных детей – иммуноглобулин М (IgM) к вирусу простого герпеса. Роль микоплазм и хламидий в развитии вентилятор-ассоциированных пневмоний у новорожденных детей несущественна.

Ключевые слова: вентилятор-ассоциированная пневмония, новорожденный недоношенный, доношенный, возбудители, реанимационное отделение, иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, пневмотропные патогены, вакуумный аспиратор.

VARIABILITY OF THE ETIOSTRUCTURE OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN NEWBORNS

Nasirdinov F.R.¹, Bokonbaeva S.D.¹, Kim E.G.¹, Shayderova I.G.¹

Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: picaso-uz@mail.ru

One of the most severe nosocomial infections in neonatal intensive care units is ventilator-associated pneumonia, most often realized in sick children receiving respiratory support in the form of artificial lung ventilation or the use of invasive methods of tracheobronchial tree sanitation. In the genesis of the development of ventilator-associated pneumonia in patients on artificial lung ventilation, the mechanical damaging effect of the intubation tube on the anatomical structures of the upper respiratory tract plays a role. In addition, the endotracheal tube is a conductor and source of infection of the lower respiratory tract through microaspiration around the cuff of the tube at the time of intubation, or by the formation of bacterial biofilm inside the endotracheal tube itself. An important role in the genesis of the development of ventilator-associated pneumonia is played by the virulence of the pneumopathogenic microflora and the quality of immunological protection of the body of a sick child. The frequency of the development of ventilator-associated pneumonia is associated with the duration of the patient's stay on artificial lung ventilation. The longer the child is on artificial ventilation, the higher the risk of ventilator-associated pneumonia. The study studied the variability of the etiostructure of ventilator-associated pneumonia in full-term and premature newborns at three stages of development: in the first 24 hours, at 48–72 and 72–96 hours of intubation by microbiological method, polymerase chain reaction and enzyme immunoassay. Routine microbiological examination of newborns on artificial lung ventilation increases the risks of mechanical damage to the mucous membranes of the respiratory tract and the risk of contamination. The research was carried out by

the developed method of taking biomaterial with a vacuum aspirator into a sterile tube without extraction from the intubation tube and contact with the environment. At the first stage, the sowing of gram-positive microflora prevails. In dynamics, there is an increase in gram-negative and a decrease in gram-positive microflora. The growth of pathogenic strains of bacteria is observed. Of the pneumotropic pathogens specific to the neonatal period, immunoglobulin M (Ig M) to cytomegalovirus is more often detected in premature infants, immunoglobulin M (IdM) to herpes simplex virus in full-term infants. The role of mycoplasmas and chlamydia in the development of ventilator-associated pneumonia in newborns is not significant.

Keywords: Ventilator-associated pneumonia, newborn premature, full-term, pathogens, intensive care unit, enzyme immunoassay, polymerase chain reaction, pneumotropic pathogens, vacuum aspirator.

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) – это поражение легких пневмотропными патогенами, развивающееся через 48 ч с момента начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1]. Однако в настоящее время не существует общепринятого золотого стандарта диагностики ВАП. Обсуждаются методы идентификации заболевания. Большинство исследователей считают доказательным признаком ВАП отсутствие пневмонии перед ИВЛ. Однако в настоящее время признаками заболевания являются не только отсутствие пневмонии перед интубацией, но и наличие новых или прогрессирование старых инфильтратов на рентгенограмме органов грудной клетки через 72 ч после интубации трахеи или появление свежих пневмонических очагов на фоне старых при ИВЛ [2, 3, 4]. ВАП развивается у 8–20% тяжелых больных и в 50% случаев является причиной неблагоприятного исхода среди больных в критическом состоянии. Частота развития ВАП связана с продолжительностью нахождения больного на ИВЛ и обусловлена комплексом неблагоприятных экологических риск-факторов [5]. В Кыргызской Республике социально-экономические катаклизмы, развал профилактической медицины, снижение качества медицинского наблюдения за женщинами фертильного возраста и беременными, нарушение программы ВОЗ рационального планирования семьи, ликвидация детских поликлиник, ухудшение мониторинга за состоянием здоровья новорожденных обусловили рост и тяжесть клинического течения пневмоний, особенно у недоношенных детей (РМИЦ МЗ КР, 2020). В силу морфофункциональной незрелости органов и систем новорожденные, особенно недоношенные, наиболее ранимы. Недоношенность является одной из основных причин (неблагоприятным преморбидным фоном), обуславливающих легкость возникновения, тяжесть клинического течения и исхода пневмоний. Особую актуальность представляет изучение этиологической структуры неонатальных пневмоний у детей, подключенных к ИВЛ, с последующим развитием ВАП, отягощающих течение заболевания и исход. Частоту развития и характер ВАП обуславливают инвазивные диагностические, лечебные технологии в неонатологической практике и продолжительность ИВЛ [6]. Следует отметить, что верификация заболевания у новорожденных затруднена, и лечение часто проводится эмпирически, методом «проб и ошибок», с развитием антибиотикорезистентности этиотропных патогенов. В связи с этим требуются расширение и совершенствование методов диагностики заболевания, изучение изменчивости этиологической структуры заболевания в

динамике для оценки чувствительности пневмотропных патогенов к антибиотикотерапии, приемлемой в неонатологической практике [7]. Все вышеизложенное обусловило актуальность исследования.

Цель исследования. Выявить изменчивость этиологической структуры ВАП у новорожденных детей в динамике заболевания для совершенствования лечебно-профилактических программ.

Материал и методы исследования. Исследование проводили на базе неонатологического реанимационного отделения Городской детской клинической больницы скорой медицинской помощи (ГДКБСМП) города Бишкека и в отделении реанимации новорожденных в городском перинатальном центре. В соответствии с поставленной целью обследованы 166 новорожденных детей, разделенных на 3 группы:

1-я основная группа – 55 доношенных новорожденных детей с ВАП;

2-я основная группа – 69 недоношенных новорожденных детей с ВАП;

3-я контрольная группа – 42 здоровых новорожденных детей.

Этиология пневмоний изучена различными методами. Микробиологические исследования трахеобронхиального аспирата производились в стерильных условиях после подготовки пробы (в пробирку содержимое с ЭТТ добавляли 5 мл стерильного физиологического раствора, центрифугировали 30 мин, после этого катетер удаляли стерильным пинцетом и встряхивали руками; 500 мкл образца из пробирки переносили в специальные флаконы бактериологического анализатора HB&L LIGHT (ALIFAC, Италия)). Анализатор проводит качественное исследование наличия/отсутствия микробного роста, также количественные результаты в режиме реального времени и параллельно посеяны классическим культуральным методом на твердые и жидкие питательные среды (5%-ный кровяной агар, шоколадный агар, желточно-солевой агар, среда Сабуро, среда Эндо).

Все исследуемые сыворотки пациентов тестировались методом иммуноферментного анализа (ИФА) на определение содержания специфических антител IgM и IgG к *Chlamydomydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, ВПГ-1/ВПГ-2, ЦМВ с помощью автоматических ИФА-анализаторов Alisei Q.S. (SEAC, Италия) и ROCHEN Cobos (Италия).

Исследования проводились в динамике: в первые сутки взятия на ИВЛ <24 ч, далее – через 48–72 ч и более 72 ч. Для изучения этиологической структуры ВАП проведен 341 микробиологический посев. Данные проведенных исследований были обработаны статистическим программным обеспечением SPSS 16.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Гендерный анализ показал, что в обеих группах больных новорожденных с ВАП достоверно преобладали мальчики ($p < 0,05$). В контрольной же группе гендерных различий не выявлено ($p > 0,05$). В реанимации основным исходом ВАП ($p < 0,05$) было выздоровление. Однако в обеих основных группах более чем у

половины больных (56,36% и 55,07%, $p>0,05$) отмечен летальный исход. В контрольной группе случаев летального исхода нет. Не выявлено достоверных различий ($p>0,05$) по гендерной принадлежности и исходу ВАП между доношенными и недоношенными детьми (рис. 1).

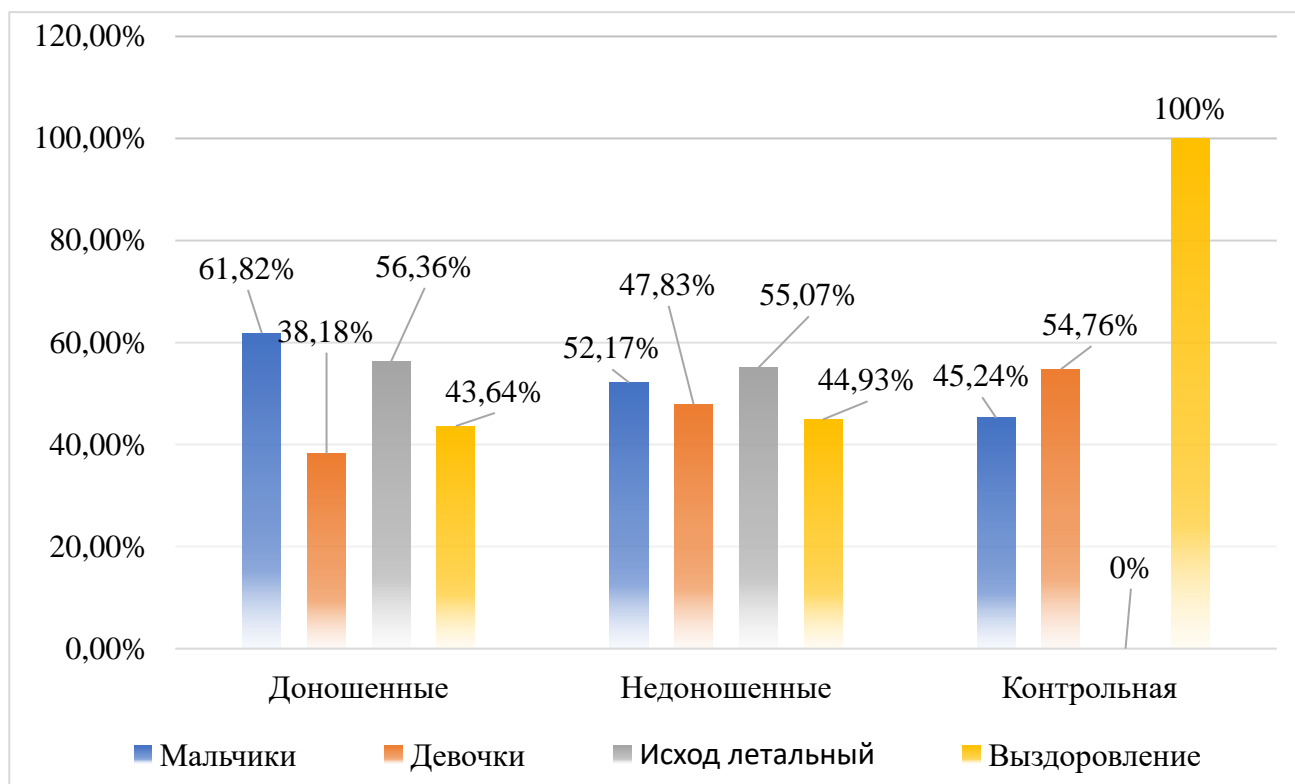


Рис. 1. Гендерное соотношение и исход больных ВАП

При микробиологическом исследовании установлено, что в целом и по группам преобладает высев микробной флоры ($p<0,001$), в 3–4 раза реже высев грибов или отрицательный посев. В основных группах высевы грамположительной и грамотрицательной флоры отмечаются практически в равных соотношениях ($p>0,05$). В контрольной группе преобладает ($p<0,01$) грамположительная флора (табл. 1).

Таблица 1

Этиологическая структура пневмоний у исследованных групп новорожденных

Группа	Доношенные		Недоношенные		Контрольная		Итого	
	Кол	%	Кол	%	Кол	%	Кол	%
Флора								
Грамположительная	76	35,35 ***	78	28,36 ***	62	51,67 **	216	35,41 ***
Грамотрицательная	108	50,23 ***	153	55,64 ***	7	5,83	268	43,93 ***
Грибы	17	7,91	21	7,64	25	20,83	63	10,33

Роста микрофлоры нет	14	6,51	23	8,36	26	21,67	63	10,33
Итого	215	100%	275	100%	120	100%	610	100%

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

Не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) при сравнительном анализе этиологической структуры ВАП между доношенными и недоношенными новорожденными (рис. 2).

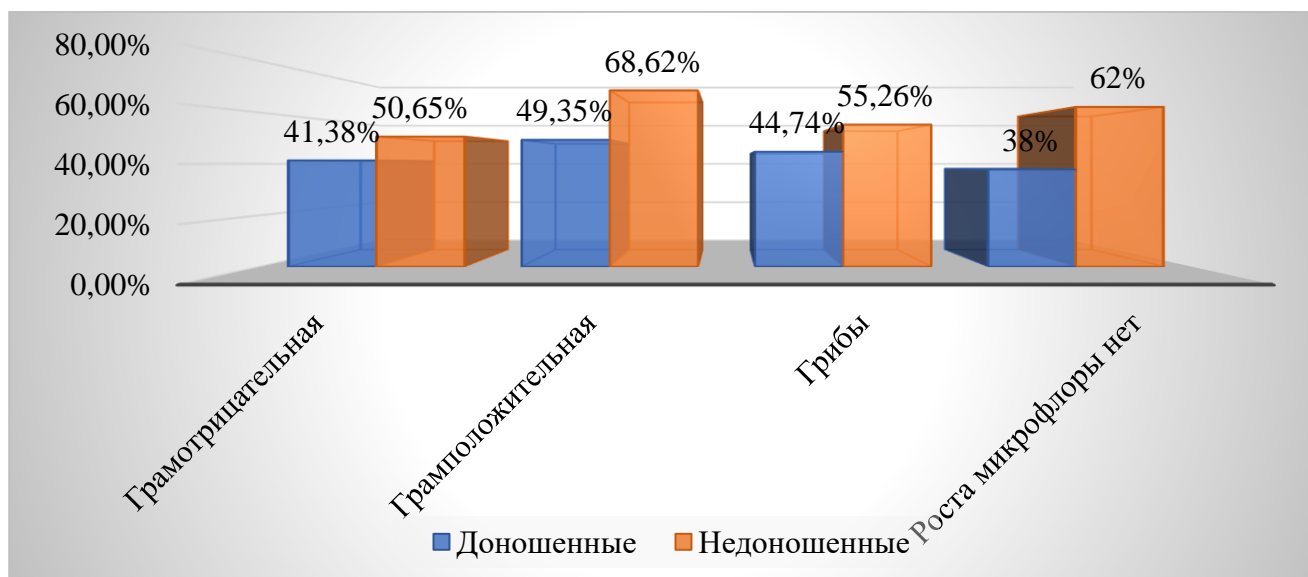


Рис. 2. Сравнительная этиологическая структура пневмоний у доношенных и недоношенных детей

Вышеизложенное позволяет проводить изучение этиологической структуры в объединенной группе новорожденных детей. Всего в динамике проведено 341 бактериологическое исследование.

На первом этапе при взятии детей на ИВЛ (в первые 24 ч) высевается практически в равных соотношениях грамположительная и грамотрицательная микрофлора ($p > 0,05$), в 3–4 раза реже высеваются грибы.

На втором этапе (через 48–72 ч ИВЛ) уменьшается высев грамположительной флоры с ростом грамотрицательной флоры. Но эти изменения еще недостоверны ($p > 0,05$). Высев грибов снижается благодаря назначению антимикотической терапии.

На третьем этапе (через 72–96 ч ИВЛ) выражен рост флоры, специфичной для ОРН: идет достоверный рост ($p < 0,01$) госпитальной грамотрицательной флоры на фоне снижения высева ($p < 0,05$) грамположительной флоры (табл. 2).

Таблица 2

Динамика микробной флоры у ВАП больных

Флора	<24 ч	48–72 ч	>72 ч	Всего
Грамположительная	55 (35,71%)	47 (30,52%)	52 (33,77%)*	154 (100%)*
Грамотрицательная	41 (15,71%)	92 (35,25%)	128 (49,04%) **	261 (100%)
Грибы	18 (47,37%)	14 (36,84%)	6 (15,79%)	38 (100%)
Роста нет	13 (35,14%)	10 (27,03%)	14 (37,84%)	37 (100%)
ИТОГО	127 (25,92%)	163 (33,26%)	200 (40,82%)	490 (100%)

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

Следовательно, с увеличением срока пребывания детей на аппарате ИВЛ происходят значительные изменения микрофлоры дыхательных путей. Идет рост грамотрицательной флоры контаминационного генеза, требующей антибактериальной терапии, ограниченной в неонатальной практике из-за ряда токсических воздействий. Высев грамположительной флоры снижается к третьему этапу исследования ($p < 0,05$). Высев грибов в динамике снижается благодаря антимикотической терапии. В динамике меняется и структура грамположительной флоры. На первом этапе доминирует высев стафилококков ($p < 0,05$). На втором этапе высев стафилококков сохраняется, но высев стрептококков уменьшается ($p > 0,05$). К третьему этапу преобладает стрептококковая флора. В целом у детей с ВАП, находящихся на лечении в ОРН, преобладает ($p < 0,01$) высев стрептококков (рис. 3).

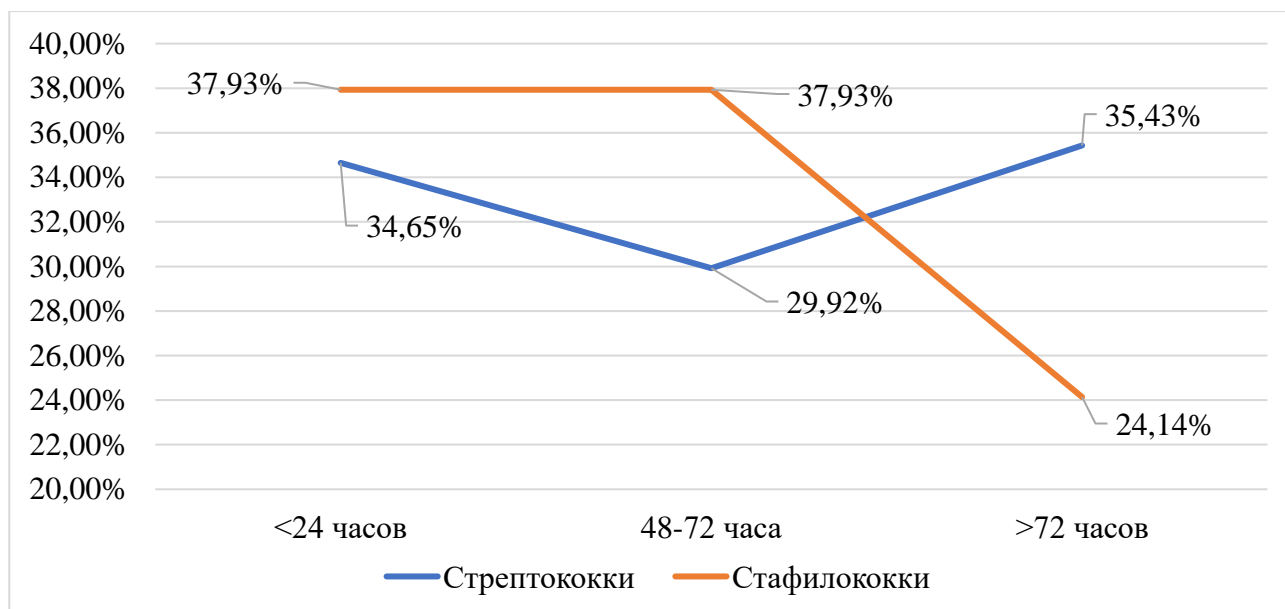


Рис. 3. Динамика структуры грамположительной флоры при ВАП у новорожденных детей

Изучение штаммового состава положительной микрофлоры выявляет полиморфизм штаммов и изменение их соотношений в динамике заболевания. Так, на первом этапе из стрептококков преобладает высев штамма *Streptococcus viridans* ($p < 0,01$), реже – *Streptococcus epidermidis*. В динамике высев более патогенного штамма (*Strep. Epidermidis*) повышается в 2,5 раза ($p < 0,01$), а *Streptococcus viridans* – снижается. Остальные штаммы стрептококков

присутствовали в единичных случаях. Стафилококковая флора в основном представлена штаммом *Staphylococcus aureus*, который в динамике резко идет на спад (табл. 3).

Таблица 3

Динамика состава штаммов грамположительной микрофлоры

Время исследования	<24 ч	48–72 ч	>72 ч	Итого
Стрептококки				
<i>Streptococcus epidermidis</i>	12 (21,42)	19 (33,93%)	25 (44,64%)**	56 (100%)
<i>Streptococcus viridans</i>	29 (46,03%)**	15 (23,81%)	19 (30,16%)	63 (100%)
<i>Streptococcus</i> гр «А»	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)	5 (100%)
<i>Streptococcus pneumonia</i>	0 (0%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)	3 (100%)
Стафилококки				
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (44%)	7 (28%)	7 (28%)	25 (100%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	4 (100%)

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

Грамотрицательная флора, которая занимает первое место в этиологической структуре ВАП, чрезвычайно полиморфна, но отмечается преобладание *Pseudomonas aeruginosa*, высев которой в динамике нарастает в 4 раза (с 9,6% до 64,96%, $p < 0,001$). Как известно, она способна оказывать прямое повреждающее влияние на легочную ткань, что в определенной мере обуславливает ее высокие адгезивные свойства и тропность к эпителию трахеи и бронхов.

Второе место в этиологической структуре занимает *Acinitobacter* ($p < 0,001$), высев которой в динамике заболевания увеличивается более чем в 2 раза (с 19,35% до 48,39%, $p < 0,01$). Далее по частоте следуют *Escherichia coli*, высев которой в динамике нарастает ($p < 0,01$), и *Enterobacter cloacae* ($p < 0,05$), рост в динамике составляет 2 раза. Рост грамотрицательной флоры в динамике является неоспоримым свидетельством контаминационного генеза инфицирования больных в реанимационном отделении (табл. 4).

Таблица 4

Динамика структуры грамотрицательной флоры.

Выделенные микроорганизмы	<24 ч	48–72 ч	>72 ч	Итого
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (9,6%)	23 (24,47%)	62 (64,96%***)	94 (100%)
<i>Acinitobacter</i>	12 (19,35%)	20 (32,26%)	30 (48,39%)**	62 (100%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (16,67%)	5 (27,78%)	10 (55,56%)	18 (100%)

Escherichia coli	7 (18,91%)	18 (48,65%)	12 (32,43%)	37 (100%)
Enterobacter aerogenes	4 (16%)	15 (60%)	6 (24%)	25 (100%)
Klebsiella Pneumonia	6 (31,58%)	8 (42,11%)	5 (26,31%)	19 (100%)
Enterococcu	0 (0%)	3 (50%)	3 (50%)	6 (100%)

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

Методом ИФА нами изучена значимость в этиологической структуре ВАП-флоры, типичной для перинатального периода. Это атипичные пневмопатогены: ЦМВ, ВПГ, микоплазмы и хламидии в виде моно- или микст-инфекций. Всего проведено 156 исследований. В основных группах с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) выявлено преобладание микст-инфекций. В структуре микст-инфекций в подавляющем большинстве случаев отмечается сочетание ВПГ+ЦМВ, как у доношенных, так и у недоношенных детей, практически в равных соотношениях (81,48% и 84,21%, $p > 0,05$). Остальные сочетания отмечаются в единичных случаях. Выявляются IgG и IgM к ЦМВ, ВПГ. Однако IgM к ЦМВ, свидетельствующий об остром инфицировании, в 2,5 раза чаще выявлен у больных ВАП недоношенных детей, а IgM к ВПГ – у доношенных детей. Не выявлены Ig к хламидиям и микоплазмам (табл. 5).

Таблица 5

Данные ИФА к атипичным пневмотропным патогенам

Наименование	Доношенные Кол-во, %	Недоношенные Кол-во, %	Итого Кол-во, %
CMV IgG	27 (56,25%)	21 (43,75%)	48 (100%)
CMV IgM	4 (28,57%)	10 (71,43%) ***	14 (100%)
HSV IgG	26 (55,32%)	21 (44,68%)	47 (100%)
HSV Ig M	29 (78,38%)***	8 (21,62%)	37 (100%)
Chlamydia pneumonia Ig G	1 (25,0%)	3 (75,0%)	4 (100%)
Mycoplasma pneumonia Ig G	5 (83,33%)	1 (16,67%)	6 (100%)
Итого	92 (58,97%)	64 (41,03%)	156 (100%)

Выводы

1. В этиологической структуре ВАП у новорожденных детей основная роль принадлежит микробной флоре, типичной для ОРН. Выявлена зависимость этиологической структуры ВАП от длительности пребывания больных на ИВЛ. На начальном этапе

высеваются в равных соотношениях грамположительная и грамотрицательная микрофлора ($p > 0,05$), в 3–4 раза реже высеваются грибы.

2. В динамике отмечается рост контаминационной грамотрицательной пневмопатогенной микрофлоры, в частности *Pseudomonas aeruginosa*, способной оказывать прямое повреждающее влияние на легочную ткань, высев которой в динамике нарастает в 4 раза ($p < 0,001$). Меняется и структура грамположительной флоры. На первом этапе доминирует высев стафилококков ($p < 0,05$), в частности *Staphylococcus aureus*, высев которого снижается в 3 раза к третьему этапу исследования. На втором этапе соотношение стафилококков и стрептококков выравнивается ($p > 0,05$). К третьему этапу исследования в 2 раза нарастает высев стрептококков. К третьему этапу исследования наблюдается рост высева наиболее патогенного штамма *Streptococcus epidermidis* – в 2 раза.

3. В развитии ВАП значимы вирусные пневмопатогены, специфичные для перинатального периода. Выявлено повышенное содержание IgM к ЦМВ и ВПГ, свидетельствующее об остром инфицировании. У доношенных детей IgM к ВПГ выявлен в 3 раза чаще, чем у недоношенных детей, а IgM к ЦМВ – в 2,5 раз чаще у недоношенных детей. Роль микоплазм и хламидий незначительна.

Список литературы

1. Kalanuria A.A., Ziai W., Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Critical Care Letters*. 2014. vol. 18. no. 2. P. 208.
2. Hunter J.D. Ventilator associated pneumonia. *BMJ Letters*. 2012. vol. 344. e3325. DOI: 10.1136/bmj.e3325.
3. Zolfaghari P.S., Wyncoll D.L. The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Letters*. 2011. vol. 15. P. 310-317. DOI: 10.1186/cc10352.
4. Grgurich P.E., Hudcova J., Lei Y., Sarwar A., Craven D.E. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr Opin Infect Dis*. 2013. vol. 26. P.140-150. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32835ebbd0.
5. Боконбаева С.Дж., Насирдинов Ф.Р., Джанабилова Г.А Современное состояние проблемы вентилятор-ассоциированных пневмоний // Вестник КPCY. 2021. Т. 21. № 5. С. 59-62.
6. Mietto C., Pinciroli R., Patel N., Berra L. Ventilator-associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respir Care Letters*. 2013. vol. 58. no. 6 P. 990-1007. DOI: 10.4187/respcare.02380.
7. André Ricardo A. da S., Thais C. da S., Gabriel José Teixeira Bom., Raissa Maria B.V., Robinson S.J. Ventilator-associated pneumonia agents in Brazilian Neonatal Intensive Care Units – a

systematic review. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases Letters*. 2018. vol. 22. no. 4 P. 338-344. DOI: 10.1016/j.bjid.2018.06.002.