

# ПЕРИНАТОЛОГИЯ

## МИКРОБНАЯ КОЛОНИЗАЦИЯ И ГОСПИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

**М.В. Нароган**

ФГБУ Научный Центр Акушерства, Гинекологии  
и Перинатологии им. академика В.И. Кулакова  
*ул. Академика Опарина, 4, Москва, Россия, 117997*

**Л.Д. Ворона, В.Л. Петраки, Г.Г. Прокопьев,  
Б.П. Симерницкий**

Научно-практический центр медицинской помощи детям  
с пороками развития черепно-лицевой области  
и врожденными заболеваниями нервной системы  
*ул. Авиаторов, 38, Москва, Россия, 119620*

**Н.И. Захарова, Л.В. Малютина**

Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского  
*ул. Щепкина, 61/2, Москва, Россия, 129110*

**В.Ю. Бекетовский**

Московский областной перинатальный центр  
*шоссе Энтузиастов, 12, Балашиха,  
Московская область, Россия, 143900*

Работа посвящена изучению микробной колонизации и инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи недоношенным детям с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) тяжелой степени, для оценки формирования антибиотикорезистентных штаммов и выбора тактики лечения.

У недоношенных с ВЖК, осложненными прогрессирующей гидроцефалией, выявлялись разнообразные вариации колонизации госпитальной флорой, которая менялась на протяжении лечения в стационаре. Основной колонизирующей микрофлорой слизистых оболочек ротоглотки, дыхательных путей и кишечника были Гр<sup>+</sup> палочки, полирезистентные к антибиотикам. У пациентов, получавших длительную антибактериальную терапию (1,5 месяца и более), несмотря на применение противогрибковых препаратов, появлялась грибковая флора, у 15% — виды *Candida non-albicans*.

Причиной госпитальных вентикулитов у детей с постгеморрагической гидроцефалией в 70% была Гр<sup>+</sup> флора, в 30% — сочетанная бактериально-грибковая инфекция.

При выборе тактики лечения у этих детей необходимо учитывать результаты микробиологического исследования и антибиотикограммы.

**Ключевые слова:** недоношенные, госпитальная инфекция, нейрохирургический стационар.

Необходимость нейрохирургических вмешательств у недоношенных при внутрижелудочковых кровоизлияниях (ВЖК) тяжелой степени с прогрессирующей гидроцефалией и сочетанными сопутствующими заболеваниями, создает высокий риск развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (госпитальных инфекций — ГИ). В неонатальных отделениях ГИ регистрируется от 11 до 51% случаев, наибольшие показатели — в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Частота развития ГИ выше у недоношенных с малым гестационным возрастом, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и прямо зависит от степени тяжести состояния ребенка. К факторам, повышающим риск ГИ, также относят: лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ИВЛ, парентеральное питание, центральный венозный доступ и проведение других инвазивных процедур [5].

**Целью нашего исследования** явилось изучение спектра госпитальной микрофлоры и госпитальных инфекций у недоношенных детей в нейрохирургическом стационаре для оценки формирования антибиотикорезистентных штаммов и выбора тактики лечения.

**Пациенты и методы.** Работа проведена в ОРИТН и отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) НПЦ медицинской помощи детям г. Москвы, где организована специализированная неонатальная нейрохирургическая помощь.

Всего обследовано 30 недоношенных гестационного возраста 26—35 недель. Дети были госпитализированы в возрасте от 15 суток до 2 месяцев с основным диагнозом: ВЖК III—IV степени в сочетании с различными сопутствующими заболеваниями. Масса тела при поступлении составила от 1050 г до 2600 г; длительность госпитализации была от 24 дней до 3 месяцев. В группу исследования специально включено 10 детей, состояние которых в процессе госпитализации осложнилось развитием венитрикулита. У всех детей ВЖК привело к формированию прогрессирующей гидроцефалии, требующей нейрохирургического вмешательства. Нейрохирургическое лечение (эндоскопическое восстановление путей ликвотооттока и/или венитрикулоперитонеальное шунтирование) проведено во всех случаях.

Для оценки микробного спектра у пациентов в разработку принимались микробиологические данные, полученные на протяжении госпитализации при посевах кала, отделяемого из интубационной трубки, из ротоглотки. У 10 недоношенных с венитрикулитом проанализированы результаты посевов венитрикулярного ликвора.

**Результаты и их обсуждение.** Большинство недоношенных детей с ВЖК III—IV степени можно отнести к сложной группе пациентов, которая характеризуется наличием сочетанной патологии и длительной госпитализацией. Наряду с ВЖК и гидроцефалией у детей отмечалась и другая патология: бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, анемия, нарушение толерантности к энтеральному питанию, гипотрофия, гемодинамически значимый артериальный проток, врожденный порок сердца и др. Инфекционно-воспалительные заболевания (кроме венитрикулита) наблюдались у большинства детей (65%): пневмония (40%), некротизирующий энтероколит (13%), сепсис (20%). Предположение о возбудителе и тактика антимикробного лечения строились на основании мониторинга микробиологических посевов (слизистая ротоглотки, кал, отделяемое интубаци-

онной трубки (у детей на ИВЛ). Посевы крови в случаях подозреваемого сепсиса у наблюдаемой группы детей роста не дали.

Колонизирующей микрофлорой слизистых оболочек ротоглотки, дыхательных путей и кишечника пациентов были Гр<sup>-</sup> палочки (рис. 1). Большинство из них обладали полирезистентностью к антибиотикам (табл. 1).

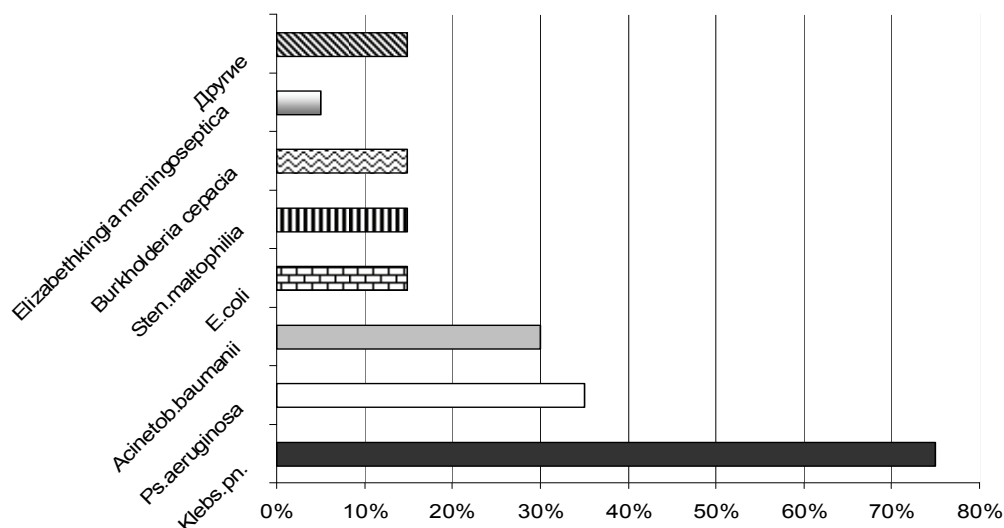


Рис. 1. Колонизация госпитальной Гр<sup>-</sup> микрофлоры

Таблица 1

Чувствительность выявленной Гр<sup>-</sup> флоры к антибиотикам

| Микрофлора                            | Устойчивость                           | Наиболее частая чувствительность          |
|---------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>          | цефалоспорины                          | карбопенемы, амикацин, тазоцин, колистин  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>         | изменчивая                             | тазоцин, амикацин, колистин               |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>        | изменчивая                             | карбопенемы, сульперазон, колистин        |
| <i>E. coli</i>                        | в 10% — устойчива ко всем антибиотикам | карбопенемы, колистин                     |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>   | к большинству                          | бисептол, тиментин                        |
| <i>Burkholderia cepacia</i>           | изменчивая                             | карбопенемы, тазоцин, цефтазидим          |
| <i>Elizabethkingia meningoseptica</i> | к большинству                          | «промежуточная» — к тазоцину, гентамицину |

Наиболее часто высевалась *Klebsiella pneumoniae* (75%); и во всех случаях она была резистентна к группе цефалоспоринов. У трети больных выделялись *Pseudomonas aeruginosa* (35%) и *Acinetobacter baumannii* (30%). Реже получен рост другой микрофлоры, в том числе нечасто встречаемых микроорганизмов *Burkholderia cepacia* и *Elizabethkingia meningoseptica*.

По данным литературы, особенностью этих бактерий является полирезистентность к антибиотикам и возможность парадоксальной чувствительности к препаратам, которые традиционно считаются эффективными по отношению к Гр<sup>+</sup> флоре и не тестируются на Гр<sup>-</sup> бактерии. Так, рифампицин в комбинации с ци-

профлюксаином и имипенемом *in vitro* проявлял синергизм в подавлении роста *Burkholderia cerasia*, а ванкомицин наряду с рифампицином могут быть эффективны в случаях инфекции *Elizabethkingia meningoseptica* [4.]

Настораживает факт выявления в 10% случаев *E. coli*, резистентной ко всем антибиотикам. Распространение таких штаммов (а они начали регистрироваться за последние 5 лет в различных странах), может представлять серьезную эпидемиологическую угрозу [3].

Гр<sup>+</sup> микрофлора встречалась реже. Среди Гр<sup>+</sup> велся учет коагулазонегативных стафилококков, ванкомицин-резистентных штаммов (в нашем исследовании — энтерококки (VRE)), метициллин-резистентных стафилококков (MRSA) (рис. 2).

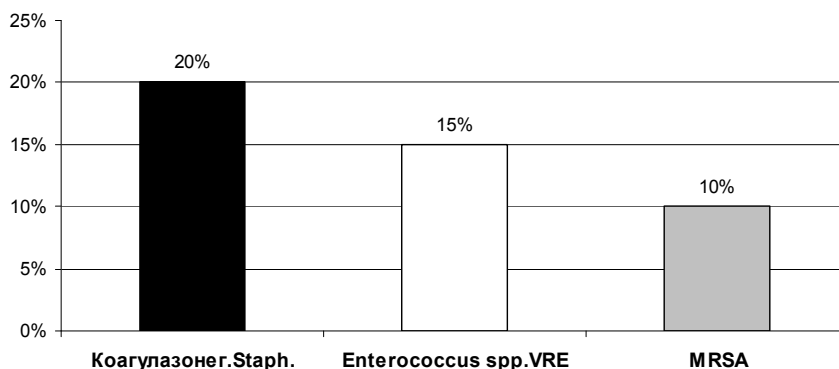


Рис. 2. Колонизация госпитальной Гр<sup>+</sup> микрофлорой

У детей наблюдались разнообразные вариации колонизации госпитальной флорой, которая нередко менялась на протяжении госпитализации.

Серьезную опасность для детей, находящихся в ОРИТН, представлял *Acinetobacter baumannii*. В наиболее тяжелых случаях ацинетобактер приводил к развитию некротизирующего энтероколита и сепсиса с летальным исходом [5]. Риск развития госпитальной инфекции, вызванной *Acinetobacter baumannii*, уменьшался после экстубации ребенка и перевода в ОПННД. Полученные данные согласуются с известными фактами литературы: ацинетобактер становится одним из наиболее проблемных возбудителей нозокомиальной инфекции в ОРИТ; интубация трахеи, длительная антибактериальная терапия, пребывание в ОРИТ являются основными факторами риска инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.* [6].

Выявление в 15% случаев микроорганизма *Stenotrophomonas maltophilia*, рассматривалось как ответ на преимущественное использование карбапенемов [2]. В таком случае, учитывая чувствительность высеваемых штаммов, наиболее эффективной была комбинация тикарциллина-клавуланата с триметоприм-сульфаметоксазолом.

Все недоношенные дети на фоне антибактериальной терапии получали противогрибковое лечение (флюконазол) с профилактической целью. Однако у четверти пациентов, которым проводилась длительная антибактериальная терапия (1,5 месяца и больше), в посевах появлялась грибковая флора, причем в 15% случаев — виды *Candida non-albicans* (*C. glabrata* *C. krusei*), что потребовало назначения других противогрибковых препаратов (рис. 3).

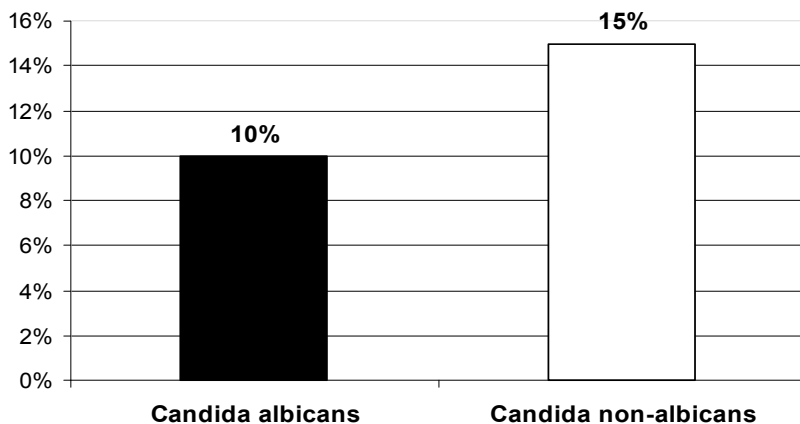


Рис. 3. Колонизация грибовой микрофлорой

Безусловно, не всегда возможно однозначно провести грань между колонизацией госпитальной микрофлорой и развитием госпитальной инфекции. Однако в случаях тяжелого состояния ребенка, длительной ИВЛ, осложненного течения послеоперационного периода, наличия инфекционно-воспалительных очагов (пневмония, энтероколит) колонизация госпитальными штаммами микроорганизмов рассматривалась как возможный этиологический фактор в развития госпитальной инфекции и проводилось антимикробное лечение, основанное на данных посевов и антибиотикограммы. При этом, с учетом глобального распространения полирезистентных штаммов Гр "-" бактерий, как в нашем, так и в других исследованиях, наиболее часто используемыми препаратами в ОРИТ становятся карбапенемы.

Среди 10 недоношенных детей с диагностированным вентрикулитом этиология была определена во всех случаях. Преобладающей являлась Гр "+" бактериальная флора. В 3 случаях выявлена сочетанная бактериально-грибковая инфекция (рис. 4).

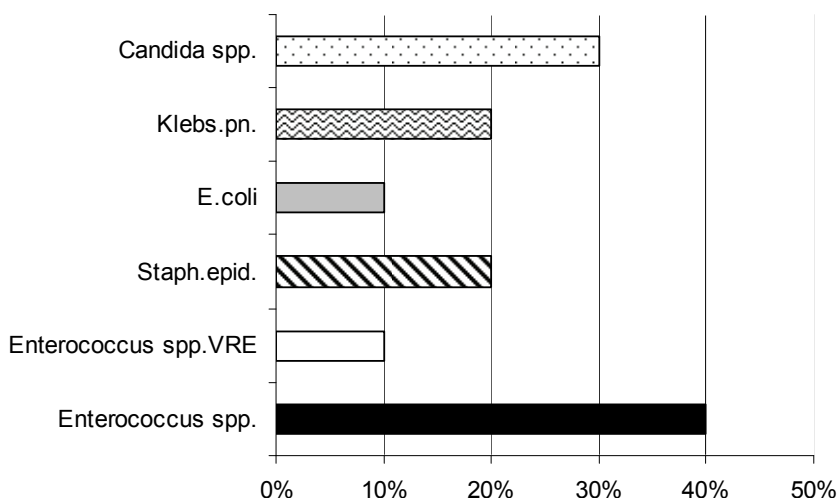


Рис. 4. Возбудители вентрикулитов

Противомикробная терапия венитрикулитов была длительной (3 недели и более), осуществлялась с учетом чувствительности высеваемой микрофлоры до санации ликвора. Наиболее часто применялась комбинация меропенем и ванкомицин. При выявлении ванкомицин-резистентных энтерококков назначались меропенем и линезолид. В тяжелых случаях использовалось интравентрикулярное введение ванкомицина. В литературе эти данные описаны [1]. Противогрибковое лечение осуществлялось флюконазолом, при выявлении устойчивых к нему штаммов — амфотерицином В или вориконазолом. В 90% случаев проведенное лечение венитрикулитов было эффективным.

### **Заключение**

Недоношенные дети с тяжелыми внутрижелудочковыми кровоизлияниями, осложненными прогрессирующей гидроцефалией, относятся к группе высокого риска по развитию госпитальных инфекций. Комплекс сопутствующей патологии, длительное пребывание в стационаре до момента основного этапа нейрохирургической коррекции, инвазивные процедуры (ИВЛ, катетеризация вен, венитрикулярные пункции, венитрикулярный дренаж и др.) способствуют колонизации госпитальной микрофлорой и повышению риска развития госпитальных инфекций, в том числе венитрикулитов.

Длительное применение антибактериальных и противогрибковых препаратов у этой группы пациентов ведет к формированию полирезистентных штаммов и колонизации микрофлорой, обладающей природной резистентностью ко многим антимикробным препаратам и парадоксальной чувствительностью.

Микробный спектр госпитальных венитрикулитов у недоношенных детей с постгеморрагической гидроцефалией отличается от микробиологического пейзажа других изучаемых локусов. В нашем исследовании преобладала Г<sup>+</sup> и бактериально-грибковая этиология госпитальных венитрикулитов.

Учитывая полученные результаты и данные литературы, в комплексе выхаживания и лечения глубоко недоношенных детей, в том числе с тяжелыми формами ВЖК, большое значение следует придавать соблюдению современных принципов противоэпидемического режима, своевременному лечению сопутствующей патологии и адекватному питанию. Данные мероприятия должны способствовать сокращению длительности антибактериальной терапии и госпитализации, снижению риска формирования полирезистентных штаммов и частоты госпитальных инфекций.

### **ЛИТЕРАТУРА**

- [1] Belsky D.V., Rudnov V.A. Nosocomial meningitis // Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. — 2011. — Tom 13. — № 2. — P. 149—157.
- [2] Brooke J.S. Stenotrophomonas maltophilia: an Emerging Global Opportunistic Pathogen // Clin. Microbiol. Rev. — 2012. — V. 25. — No. 1. — P. 2—41.
- [3] Castanheira M, Deshpande LM, Mathai D, et al. Early Dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian Hospitals: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006—2007) // Antimicrob Agents Chemother, 2011. — Mar; 55 (3). — P. 1274—8.

- [4] *Ceyhan M., Celik M.* Elizabethkingia meningosepticum (Chryseobacterium meningosepticum) infections in children // International Journal of Pediatrics. — Volume 2011 (2011). — Article ID 215237. — 7 pages. — doi:10.1155/2011/215237.
- [5] *Gomella T.L.* Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. — Sixth edition — McGraw-Hill. — 2009. — 894 p.
- [6] *Martinovich A.A.* genetic diversity and pharmacodynamic reasoning of antimicrobial resistance of nosocomial strains of Acinetobacter spp. in different regions of Russia and Belarus // dissertation of the PhD. — Smolensk, 2010. P. 27.

## **MICROBIAL COLONIZATION AND NOSOCOMIAL INFECTIONS IN PRETERM INFANTS IN THE NEUROSURGICAL HOSPITAL**

**M.V. Narogan**

Research Center of Obstetrics, Gynecology  
and Perinatology named after academician V.I. Kulakov  
*Academician Oparin str., 4, Moscow, Russia, 117997*

**L.D. Vorona, V.L. Petraki, G.G. Prokopev,  
B.P. Simernitskiy**

Scientific and Practical Centre of medical care for children  
with craniofacial malformations and congenital diseases of the nervous system  
*Aviators str., 38, Moscow, Russia, 119620*

**N.I. Zaharova, L.V. Malyutina**

Moscow Regional Research Clinical  
Institute named after M.F. Vladimirovskiy  
*Shchepkina str., 61/2, Moscow, Russia, 129110*

**V.Y. Beketovskiy**

Moscow Regional Perinatal Center  
*Enthusiasts highway, 12, Balashikha, Moscow region, 143900*

Work is devoted to studying of microbial colonization and infection associated with health care in preterm infants with severe intraventricular hemorrhage (IVH) to evaluate the formation of antibiotic-resistant strains and the choice of treatment.

In preterm with IVH complicated by progressive hydrocephalus revealed different variations of the colonization of hospital microorganisms, which changed over hospital treatment. The main microorganisms, which colonized mucosa of oropharynx, respiratory tract and intestines, were Gram negative bacteria multiresistant to antibiotics. In patients receiving long-term antibiotic therapy (1,5 months or more), despite the use of antifungal drugs, appeared fungal flora; in 15% of cases — types of *Candida non-albicans*.

The cause of nosocomial ventriculitis in infants with post-hemorrhagic hydrocephalus in 70% had Gram positive organisms, in 30% — combined bacterial and fungal infection.

When choosing a treatment strategy for these children must take into account the results of microbiological studies and antibiogram.

**Key words:** preterm infants, nosocomial infections, neurosurgical hospital.