

THE STRUCTURE OF THE MICROBIOTA IN EXTREMELY PREMATURE INFANT

Hnedzko, T.V.^{1,2}, Beresten S.A.², Kovshun D.S.², Blyha Z.V.²

¹*The National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. In extremely premature newborns with combined perinatal pathology of gram-positive microflora was detected in 54,8 %. Gram-negative microflora was observed in 40,6 % of cases (non-fermentative gram-negative bacteria in 20 % of cases). In 30,9 % of cases selected flora were sensitive to polymyxin B. Gram-positive microflora significantly more common ($\chi^2=5,8$, $p<0,05$) were determined after 7 days of life. It accounted for 52,6 % of positive results of microbiological testing. In the group of gram-negative bacteria significantly more often ($\chi^2=5,0$, $p<0,05$) was isolated *Klebsiella pneumoniae*. The microflora in children under the age of 7 days was more sensitive to polymyxin ($\chi^2=12,5$, $p<0.001$).

Key words: premature newborns, microbiota.

Поступила 06.07.2018

СОВРЕМЕННЫЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ

Гнедько Т.В.^{1,2}, Остроушко Д.В.¹, Печкурова О.Н.¹

¹*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
г. Минск, Республика Беларусь*

²*Национальная академия наук Беларуси
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Одной из основных задач перинатальной медицины и практического здравоохранения является повышение уровня здоровья детей, включая рожденных недоношенными. В статье представлены обзорные данные основных факторов, приводящих к развитию инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи у новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденные дети, вентилятор ассоциированная пневмония, катетер ассоциированная инфекция кровотока, сепсис.

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются одной из основных причин заболеваемости и смертности в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и составляют от 4 до 7 % у новорожденных педиатрических клиник [1, 2]. Ведущим фактором риска развития ИСМП у детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) является их малый вес: на каждые 500 г снижения массы тела отмечается возрастание числа ИСМП на 3 % [3].

Среди научных публикаций последнего десятилетия отмечены единичные фрагментарные исследования о современных аспектах и рисках формирования инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи новорожденным, в Республике Беларусь [4].

Российскими педиатрами Кондратенко Т.А. и Шеожевой А.В. показано, что видовой спектр микроорганизмов, циркулирующих среди новорожденных в ОРИТН, характеризуется значительным разнообразием с превалированием рода *Staphylococcus* (в большинстве случаев *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*), а также рода *Pseudomonas* (*Pseudomonas aeruginosa*) [5]. Высокая, статистически значимая

связь между контаминацией условно-патогенной микрофлорой и длительностью пребывания в ОРИТН ($r=0,999$, $p=0,982$) ухудшает прогноз заболевания, продлевает госпитализацию, приводит к увеличению заболеваемости ИСМП и дополнительным финансовым затратам системы здравоохранения [5, 6].

Кратность инвазивных доступов и длительность их использования при анестезиолого-реанимационных мероприятиях зависит, прежде всего, от тяжести состояния недоношенного ребенка. К наиболее часто применяемым инвазивным доступам относятся интубация трахеи для проведения ИВЛ, а также катетеризация центральных сосудов: пупочных артерий и вены.

Инфицирование центрального венозного катетера – катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК) – является самой частой причиной приобретенной госпитальной инфекции в ОРИТН и составляет 45–55 % всех инфекционных осложнений. Летальность при КАИК достигает 38 %, в то время как летальность новорожденных в ОРИТН, не связанная с инфекцией, составляет 12,3 % [1, 7].

М. Butler-О’Нара с соавторами показали, что при использовании пупочных катетеров менее 7 дней частота КАИК составила 1,0/1000 катетеро-дней, а при функционировании катетера более 7 дней – 4,0/1000 ($p<0,001$), соответственно, риск возникновения инфекции выше (ОШ=5,48). Поэтому рекомендуется максимально раннее удаление центрального венозного катетера при стабилизации состояния ребенка и отсутствии необходимости в его дальнейшем использовании [8].

По данным F. L’Heriteau с соавторами, частота КАИК была ниже при пупочной катетеризации (2,9/1000 катетеро-дней; 95 % ДИ 1,9–3,8) в сравнении с центральным доступом (11,2/1000 дней; 95 % ДИ 10,0–12,5) [9].

Испанские педиатры Н.Г. Garcia и Н.Л. Torres Yáñez провели исследование в группе 123 новорожденных реанимационного отделения, которым была выполнена постановка 152 центральных венозных катетеров (ЦВК). Авторами сделаны выводы, что осложнения катетеризации центральных вен развиваются, как правило, после 2 недель от постановки ЦВК и представлены инфекционными осложнениями [10].

Среди возбудителей КАИК у новорожденных в ОИТН чаще выделяют коагулазонегативные стафилококки (25–85 %) и *Staphylococcus aureus* (6–24 %). Реже выделяют *Pseudomonas spp.* (12,5 %), *Escherichia spp.* (12,5 %), *Enterobacteriaceae* (5,0 %), разновидности *Candida* (13,0–37,5 %). Около 33 % *St. aureus* обнаруживают резистентность к метициллину [7].

Заболевания периода новорожденности, требующие использования инвазивных доступов, разнообразны и, как правило, имеют сочетанный характер. В большинстве случаев в основе лежит острый воспалительный процесс в организме, в качестве сопутствующих заболеваний выступают пороки развития внутренних органов и хирургическая патология.

Выделяют трахеоэзофагеальную фистулу А-Е типов, самый распространенный вариант – С тип. Это наиболее часто выявляемый порок развития на уровне родильного зала, диагностируемый при санации верхних дыхательных путей. 20–30 % новорожденных с данным пороком являются недоношенными с массой тела при рождении менее 1500 г. и пороками развития сердца. Преимущественно встречаются дуктус-зависимые пороки. В совокупности сочетание всех патологических факторов определяет высокий риск для ребенка по последующей инвалидности и смертности [11]. Основная тактика ведения таких пациентов – своевременное хирургическое лечение, предотвращающее развитие осложнений со стороны респираторного тракта. После проведения хирургического вмешательства новорожденные с массой менее 1500 г. могут длительное время находиться на ИВЛ.

Большинство врожденных диафрагмальных грыж диагностируется внутриутробно при проведении скрининговых УЗИ-исследований плода. Для профилактики возможных осложнений фетальные хирурги должны быть своевременно проинформированы

о данной патологии у плода и времени возможного родоразрешения женщины [12]. Респираторная поддержка у данной категории пациентов включает использование высокочастотной осцилляционной ИВЛ. Новым направлением ведения таких детей является применение оксида азота и пульмонарная вазодилатация [13]. Несмотря на внедрение новых хирургических методик, смертность и инвалидность среди детей с данной патологией продолжают оставаться высокими [14]. Предикторами неблагоприятного исхода является показатель $PaO_2 < 80$ mmHg или $PaCO_2 > 40$ mmHg в послеоперационном периоде. Пациенты длительно нуждаются в использовании высокочастотной осцилляционной ИВЛ, что может способствовать травматизации легочной ткани [15]. Тяжесть состояния обуславливает легочная гипертензия более 10 дней. С учетом вышесказанного, данной категории пациентов рекомендована катетеризация пупочной артерии, позволяющая оперативно контролировать кислотно-основное состояние крови.

Госпитальная постнатальная пневмония во многих ОРИТН является ведущей нозологической формой. Распространенность вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП) у новорожденных, по данным ряда специалистов, составляет от 18,7 до 27,5 на 1000 дней вентиляции. В последнее десятилетие отмечается рост частоты пневмоний у новорожденных с 11 до 18 % в связи с увеличением частоты рождения детей с ОНМТ и ЭНМТ, которым проводится интубация трахеи и длительная ИВЛ (летальность от 14 до 37,5 %). По данным российских неонатологов, самое большое число регистрации постнатальных пневмоний у недоношенных детей приходится на 6–10 сутки пребывания в кувезе: у детей с ЭНМТ – $46,4 \pm 8,3$ %, с ОНМТ – $35,5 \pm 5,1$ %, с массой от 1500 до 2000 г – $37,1 \pm 4,7$ % [6]. Важную роль в развитии нозокомиальной пневмонии играет недостаточная стерилизация дыхательной аппаратуры, расходных материалов, используемых при респираторном уходе. По данным S. Webber с соавт. в большинстве случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии в ОРИТН имеют полимикробную этиологию. Возбудителями нозокомиальной пневмонии часто являются грамотрицательные микроорганизмы: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, а также грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus*) [16].

Некротизирующий энтероколит (НЭК) – воспалительное заболевание кишечника, возникающее преимущественно у недоношенных детей, которое может привести к некрозу и перфорации кишки и развитию перитонита [17, 18]. Заболеваемость и летальность при НЭК напрямую связаны с гестационным возрастом и массой тела при рождении. Среди детей с данной патологией 90–95 % составляют недоношенные дети [19]. Наиболее подверженной НЭК с высокими показателями смертности (20–80 %) считается группа новорожденных с ЭНМТ и сроком гестации менее 28 недель. Эти пациенты имеют высокую вероятность развития сепсиса с тяжелыми последствиями, высокую степень нарушений психомоторного развития, проблемы питания и физического развития [20]. К факторам риска развития НЭК относят: ухудшение микроциркуляции кишечника, артериальную гипотензию, полицитемию, вазоспазм и тромбоэмболию, незрелость иммунной системы, бактериальную инвазию, непереносимость лактозы, наличие врожденной патологии желудочно-кишечного тракта [21].

Д.В. Ашерова-Юшкова с соавт. продемонстрировали, что изменение антибактериальной стратегии вдвое сократило число курсов антибактериальной терапии на одного пациента, снизило заболеваемость НЭК (с 1,5 до 0,4 %) и связанную с ним летальность новорожденных [21].

Нозокомиальный сепсис – одна из главных причин заболеваемости и смертности новорожденных в ОРИТН. Частота его развития, по данным зарубежных авторов, составляет 17 %, катетеризационного сепсиса – 1,9 % [17, 22]. Сепсис у новорожденных с ОНМТ классифицируют как сепсис с ранним началом (РНС) – до 72 часов жизни, сепсис с поздним началом (ПНС) – после 3 дней, сепсис с очень поздним началом

(ОПНС) – через 60 дней после рождения [23]. ПНС часто ассоциируется с нозокомиальной инфекцией, возбудители которой имеют высокий уровень резистентности к антибиотикам.

Любасовская Л.А. в своих работах показала, что пролонгированная ИВЛ, длительная катетеризация центральных вен и парентеральное питание приводили к доминированию коагулазонегативных стафилококков и дрожжевых грибов в качестве основных возбудителей ПНС [17, 18]. Высокая летальность при сепсисе новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ связана с малым сроком гестации, иммунологической незрелостью, а также инфицированием новорожденных возбудителями ИСМП: *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Escherichia* spp., *Enterobacter* spp., *Candida* spp. Инфекции новорожденных, вызванные *Klebsiella* spp. и *Pseudomonas* spp., увеличивают риск смерти при ПНС в 6,3 и 12,3 раза, соответственно [19].

В странах Европы и США эпидемиологически значимыми для развития неонатального сепсиса являются такие возбудители, как гемолитический стрептококк группы В, листерии, гемофильная палочка и *Acinetobacter* [24].

Таким образом, совершенствование перинатальных технологий и модернизация материально-технических ресурсов оказания медицинской помощи новорожденным, включая глубоко недоношенных, способствовали росту их выживаемости при обеспечении длительного стационарного лечения и формированию новых факторов риска развития инфекционных осложнений.

Литература

1. Жиркова, Ю.В. Профилактика катетер-ассоциированной инфекции у новорожденных / Ю.В. Жиркова, Р.Ф. Теплаев, Ю.И. Кучеров // Педиатрическая фармакология. – 2013. – № 10 (6). – С. 28–32.
2. Венцелла, Р.П. Внутрибольничные инфекции / под редакцией Р. П. Венцелла: пер. с англ. – М.: Медицина, 1990. – 654 с.
3. Зубков, В.В. Микробиологический мониторинг в системе инфекционного контроля неонатальных стационаров / В.В. Зубков, Л.А. Любасовская, И.И. Рюмина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 1. – С. 51–56.
4. Кондратенко, Т.А. Мониторинг циркуляции микроорганизмов среди новорожденных и недоношенных в период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии / Т.А. Кондратенко, А.В. Шеожева // Медицинский альманах. – 2016. – № 3 (43). – С. 15–17.
5. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и информационный материал по её положениям: В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, М.И. Брико, Е.Б. Брусина, Л.П. Брусина, Л.П. Зуева [и соавт.] Изд. Ремедиум Приволжье. – 2012. – С. 53–64.
6. Чикина, О.Г. Риски развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, при выхаживании новорожденных с экстремально низкой массой тела / О.Г. Чикина, А.С. Благодирова // Медицинский альманах – 2017. – № 4 (49). – С. 46–53.
7. Бережанский, Б.В. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока / Б.В. Бережанский, А.А. Жевнеров // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 130–144.
8. Butler-O'Hara, M. An Evidence-Based Catheter Bundle Alters Central Venous Catheter Strategy in Newborn Infants / M. Butler – O'Hara, C.T. D'Angio, H. Hoey, T.P. Stevens // The Journal of Pediatrics. – 2012. – Vol. 160 (6). – P. 972–977.
9. L'Heriteau, F. NEOKAT, surveillance network of catheter-related bloodstream infections in neonates: 2010 data. / F. L'Heriteau, L. Lacave, B. Leboucher, J.W. Decusser, C. De Chillaz, P. Astagneau, Y. Aujard // Arch Pediatr. – 2012. – Vol. 19(9). – P. 984–989.
10. Garcia, H. J. Survival and complication rate of central venous catheters in newborns / H.J. Garcia, H.L. Torres Yáñez // Rev Med Inst Mex Seguro Soc. – 2015. – Vol. 53. – Suppl. 3. P. S300–9.
11. Diaz, L.K. Tracheoesophageal fistula and associated congenital heart disease: implications for anesthetic management and survival / L.K. Diaz, E.A. Akpek, R. Dinavahi, D.B. Andropoulos // Pediatr. Anesth. – 2003. – Vol. 15. – P. 862–869.
12. Cass, D.L. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia: The North American experience // Semin. Perinatol. – 2005. – Vol. 29. – P.104–111.
13. Bérémioux, P. Congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnosis permits immediate intensive care with high survival rate in isolated cases. A population-based study / P. Bérémioux, T. Gaillot, A. de la Pintièrre, et al. // Prenat. Diag. – 2004. – Vol. 24. – P. 487–493.

14. Downward, C.D. Current therapy of infants with congenital diaphragmatic hernia / C.D. Downward, J.A. Wilson // *Semin neonatal* – 2003. – Vol. 8. – P. 215–221.
15. M. Kitagawa Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia: A quantitative study of airway, artery and alveolar development/ M. Kitagawa, A. Hislop, E.A. Boyden, et al. // *Br. J. Surg.* – 1976. – Vol. 58. – P. 342–346.
16. Webber, S. Neonatal Pneumonia / S. Webber, A.R. Wilkinson, D. Lindsell, P.L. Hope, S.R.M. Dobson, D. Isaacs // *Archives of Disease in Childhood* – 1990. – Vol. 65. – P. 207–211.
17. Любасовская, Л.А. Особенности микробной колонизации новорожденных в отделении интенсивной терапии / Л.А. Любасовская, Т.В. Припутневич, А.С. Анкирская, Д.Н. Дегтярев, А.Г. Антонов, О.В. Ионов // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2013. – № 3. – С. 87–91.
18. Любасовская, Л.А. Оценка потребления антимикробных препаратов в неонатологии с помощью альтернативных DDD методик / Л.А. Любасовская, Г.Б. Майкова, А.Р. Мелкумян, В.В. Зубков, О.В. Ионов, А.Р. Киртбая, Ю.Л. Подуровская // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* – 2017. – Т. 19. – № 1. – С. 31–36.
19. Чубарова, А.И. Частота развития некротизирующего колита в отделении интенсивной терапии новорожденных / А.И. Чубарова, Г.Р. Хаматвалеева, Т.Н. Эверстова // *Вестник РГМУ (Педиатрия).* – 2012. – № 3. – С.15–18.
20. Свирский, А.А. Некротизирующий энтероколит у новорожденных / А.А. Свирский, И.А. Севковский, В.И. Аверин, К.Ю. Мараховский, А.М. Махлин, Л.В. Валек, Е.В. Силина, Е.В. Анисимова, Е.В. Устинович, В.Ю. Полешук, А.А. Качан // *Российский вестник детской хирургии.* – 2016. – Т. VI. – № 3. – С. 19–26.
21. Ашерова-Юшкова, Д.В. Возможности уменьшения летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных / Д.В. Ашерова-Юшкова, М.А. Ковалева, Т.В. Чапарова, А.А. Шмелева, Е.В. Городова // *Педиатр* – 2016. – Т.7, № 2. – С. 40–46.
22. Клинические рекомендации по оказанию помощи детям, родившимся в сроках 22–27 недель (проект) / И.И. Иванов [и др.]. – 2016. – 99 с.
23. Кучеров, Ю.И. Маркеры ранней диагностики неонатального сепсиса / Ю.И. Кучеров, Ю.В. Жиркова, Л.И. Чеботаева, Т.Н. Шишкина // *Анестезиология и реаниматология.* – 2015. – № 60 (3). – С. 11–15.
24. Hornic, C.P. Early and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants from a Large Group of Intensive Care Units / C.P. Hornic, P. Fort, R.H. Clark, K. Watt, D.K. Benjamin, P.B. Smith, M. Cohen-Wolkowicz // *Early Hum. Dev.* – 2012. – Vol. 88(2). – P. 69–84.

MODERN RISKS OF DEVELOPMENT OF INFECTIONS RELATED TO THE PROVISION OF HEALTH CARE OF NEWBORN

Hnedzko T.V.^{1,2}, Ostroushko D.V.¹, Pechkurova O.N.¹

¹*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"*
Minsk, Republic of Belarus

²*The National Academy of Sciences of Belarus*
Minsk, Republic of Belarus

Summary One of the main tasks of perinatal medicine and practical health care is to improve the quality of children's health, including those born prematurely. The article presents overview data of the main factors leading to the development of infections associated with the provision of medical care in newborns.

Key words: newborns, neonatal intensive care unit, ventilator associated pneumonia, blood stream infection, sepsis.

Поступила 03.07.2018

ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ

Горбач Л.А.

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведено изучение методов выявления, тяжести заболевания и факторов риска возникновения первичного и вторичного туберкулеза органов дыхания у 138 детей. Исследование было проведено в двух группах: в первую группу были включены 40 детей с первичным туберкулезом органов дыхания, во вторую группу – 98 детей с вторичным туберкулезом органов дыхания. Установлено, что заболевание первичным туберкулезом развивалось у детей в среднем через три с половиной года после первичного инфицирования микобактериями туберкулеза, а заболевание вторичным туберкулезом – в среднем через пять лет. У детей с вторичным туберкулезом наиболее часто наблюдалось бактериовыделение и полости распада по сравнению с детьми с первичным туберкулезом.

Ключевые слова: дети, первичный туберкулез, вторичный туберкулез.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения примерно одна треть населения мира инфицирована микобактериями туберкулеза [1]. Данные многих исследователей свидетельствуют о том, что около 10 % инфицированных микобактериями туберкулеза людей в течение жизни заболевают туберкулезом. При этом у 5 % инфицированных лиц заболевание возникает в течение первых двух лет после инфицирования. В последующие годы риск развития туберкулеза составляет 0,1 % в год.

Детский туберкулез занимает особое место во фтизиатрии, поскольку борьба с туберкулезной инфекцией в детском возрасте может снизить риск перехода инфицирования в заболевание, что, в конечном счете, в будущем позволит уменьшить бремя потерь от туберкулеза среди взрослого населения. Диагностика заболевания туберкулезом в детском возрасте крайне затруднена из-за отсутствия специфических симптомов заболевания и редких случаев бактериовыделения микобактерий туберкулеза, наблюдаемых у детей. В тоже время эпидемиология детского туберкулеза является маркером распространения туберкулезной инфекции среди всего населения.

В соответствии с особенностями патогенеза туберкулеза принято различать первичные и вторичные формы заболевания [2]. Первичные формы туберкулеза возникают в ранее неинфицированном организме [2]. К ним относят – туберкулезную интоксикацию, первичный туберкулезный комплекс, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, туберкулезный плеврит, а также некоторые другие формы заболевания могут иметь первичный генез. Вторичные формы туберкулеза возникают у инфицированных или переболевших туберкулезом лиц в результате активации эндогенной или экзогенной реинфекции [2]. К этим формам относят очаговый, инфильтративный, диссеминированный туберкулез, туберкулому, могут встречаться и другие формы заболевания.

Первичные и вторичные формы туберкулеза имеют свои особенности возникновения и течения, что предопределяет эффективность их лечения, прогноз и исход. Изучение этих форм представляет большой интерес в эпидемиологическом плане, поскольку позволяет прогнозировать эпидемическую ситуацию по туберкулезу среди населения.

Изучение первичных и вторичных форм туберкулеза у детей, а также факторов, способствующих их возникновению, имеет большое значение для разработки новых и повышения эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий среди детского населения.

Цель работы: изучение методов выявления, тяжести заболевания и факторов риска возникновения первичного и вторичного туберкулеза у детей.