

Клиническая и микробиологическая эффективность ванкомицина в комплексном лечении новорожденных детей с вентиляторассоциированной пневмонией, обусловленной грамположительными кокками

М.В. Кушнарева, Г.М. Дементьева, А.Ю. Герасимов

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии; Родильный дом № 15, Москва

The clinical and microbiological efficacy of vancomycin in the combination treatment of newborns with ventilator-associated pneumonia caused by gram-positive cocci

M.V. Kushnareva, G.M. Dementyeva, A.Yu. Gerasimov

Research Clinical Institute of Pediatrics; Maternity Hospital Fifteen, Moscow

Статья посвящена проблеме нозокомиальной «вентиляторассоциированной пневмонии», обусловленной грамположительными кокками у доношенных и недоношенных новорожденных детей и изучению клинико-микробиологической эффективности антибиотика ванкомицина. Обследованы 13 доношенных и 46 недоношенных новорожденных детей. У большинства (у 78—93%) детей выявлена моноинфекция, обусловленная грамположительными кокками, преимущественно *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus faecalis*. Ванкомицин был высокоэффективен в отношении кокковой микрофлоры при минимальной ингибирующей концентрации (МИК) <2 мкг/мл в отношении стафилококков и стрептококков группы В у 46 детей, умеренно эффективен при МИК ≥4 мкг/мл, но ≤8 мкг/мл для *E. faecalis* у 9 детей и неэффективен или низкоэффективен при МИК ≥16 мкг/мл для *E. faecium* у 4 детей. Однако на 5—7-й день заболевания у 41% детей происходило вторичное инфицирование госпитальными штаммами грамотрицательных микроорганизмов (преимущественно *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosae*), обусловливающих, как правило, микстинфекцию. В этой связи у большинства детей ванкомицин назначали в сочетании с бета-лактамами антибиотиками или амикацином.

Ключевые слова: дети, новорожденные, пневмония, ванкомицин.

The paper deals with nosocomial ventilator-associated pneumonia caused by gram-positive cocci in full-term and preterm newborns and with a trial of the clinical and microbiological efficacy of the antibiotic vancomycin. Thirteen full-term neonates and 46 preterm ones were examined. Most newborn infants (78—93%) were found to have mono-infection caused by gram-positive cocci, mainly *Staphylococcus spp.* and *Enterococcus faecalis*. Vancomycin was highly effective against the coccal microflora with the minimum inhibitory concentration (MIC) of <2 µg/ml against *Staphylococcus spp.* and Group B *Streptococcus* in 46 newborns, moderately effective with the MIC of ≥4 µg/ml, but ≤8 µg/ml against *Enterococcus faecalis* in 9 infants and ineffective or lowly effective with the MIC of ≥16 µg/ml against *Enterococcus faecium* in 4 infants. However, secondary infection caused by the hospital strains of gram-negative microorganisms (predominantly *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosae*) generally inducing mixed infection occurred in 41% of the infants on 5—7 day of the disease. In this connection, most children were given vancomycin in combination with beta-lactam antibiotics or amikacin.

Key words: infants, neonates, pneumonia, vancomycin.

В настоящее время проблеме эффективного лечения тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных детей продолжает уделяться большое внимание. Это связано с тем, что младенческая смертность по-прежнему остается высокой и составляет в России, по оценке ВОЗ, 7,6 на 1000 родившихся живыми детей, при этом на долю тяжелой инфекции в структуре причин не-

натальной смертности приходится около 36% [1, 2]. Применение инвазивных методов лечения и, прежде всего, аппаратной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у новорожденных детей при снижении противоинфекционной защиты вследствие незрелости иммунной системы может привести к развитию «ИВЛ-ассоциированной» пневмонии и сепсиса [3—6]. Эффективное лечение этой тяжелой инфекционной патологии должно базироваться на знании ее этиологической структуры и правильном выборе антибиотиков, активных в отношении возбудителей.

В течение последних десяти лет отмечается рост инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе ИВЛ-ассоциированной пневмонии, обусловленных госпитальными штаммами грамположительных кокков с множественной устойчивостью к антибиотикам [3, 7—9]. Большинство

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 2:71–77

Адрес для корреспонденции: Кушнарева Мария Васильевна — д.б.н., гл.н.с. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста МНИИ педиатрии и детской хирургии

Дементьева Галина Михайловна — д.м.н., проф., гл.н.с. того же отделения 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Герасимов Александр Юрьевич — зав. отделением реанимации новорожденных детей родильного дома № 15 Москвы

115088 Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 13А

этих возбудителей, как правило, сохраняет чувствительность к антибиотику ванкомицину, который является препаратом выбора при лечении грамположительной инфекции [7, 10]. Однако лечение ванкомицином не всегда позволяет достигнуть быстро и стойкого эффекта у новорожденных детей с тяжелой пневмонией, что диктует необходимость проведения более глубокого исследования его эффективности при этом заболевании и выявления причин, не позволяющих достигнуть ожидаемого положительного результата.

Цель исследования: определить клиническую и микробиологическую эффективность ванкомицина у новорожденных детей различного гестационного возраста с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, вызванной грамположительными кокками.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 59 новорожденных детей с гестационным возрастом при рождении от 28 до 40 нед и массой тела от 920 до 3700 г. У всех детей, находившихся на аппаратной ИВЛ по поводу дыхательных расстройств, развилась ИВЛ-ассоциированная пневмония. Эти дети были разделены на три группы в зависимости от массы тела и гестационного возраста при рождении. В 1-ю группу вошли 13 доношенных новорожденных детей с массой тела от 2900 до 3620 г ($M \pm m = 3409 \pm 129,4$ г) и гестационным возрастом от 38,5 до 40 нед ($M \pm m = 39,3 \pm 0,31$). Во 2-ю группу включены 14 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1750 г (от 980 до 1750 г, $M \pm m = 1307 \pm 1,27$ г) и гестационным возрастом от 28 до 32 нед ($M \pm m = 30,7 \pm 1,47$ нед). В 3-й группе было 32 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении более 1750 г (от 1751 до 2550 г, $M \pm m = 2043 \pm 57,2$ г) и гестационным возрастом от 32,5 до 36 нед ($M \pm m = 33,96 \pm 0,99$). По тяжести заболевания группы детей были репрезентативными. У 45 детей пневмония развилась на 4-е сутки жизни, у 14 — на 5–7-е сутки жизни. У всех пациентов течение пневмонии было тяжелым.

Все новорожденные получали антибактериальную, посиндромную, инфузионную терапию, заместительную иммунотерапию внутривенными иммуноглобулинами и парентеральное питание. Курс ванкомицина начинали на 4–7-е сутки жизни. Первая доза антибиотика составляла 15 мг/кг, последующие дозы — 10 мг/кг каждые 12 ч в течение 1-й недели их жизни, начиная со 2-й недели жизни — каждые 8 ч. Ванкомицин вводили внутривенно медленно (в течение не менее 60 мин). Курс составлял в 1-й группе от 6 до 16 дней ($M \pm m = 9,3 \pm 0,98$ дня), во 2-й — от 8 до 22 дней ($M \pm m = 13,5 \pm 1,15$ дня), в 3-й — от 7 до 20 дней ($M \pm m = 10,1 \pm 1,93$ дня). У 4 новорожденных ванкомицин назначали в виде монотерапии,

а у 55 детей — в сочетании с бета-лактамами антибиотиками или амикацином.

Микробиологический посев трахеобронхиального аспирата, крови, спинномозговой жидкости осуществлялся стандартным методом на широкий набор питательных сред для выявления аэробных и факультативных микроорганизмов. Выделенные бактериальные и грибковые культуры идентифицировали до рода и вида общепринятыми методами [11, 12]. Количество микроорганизмов, выделенных из трахеобронхиального аспирата, выражали в виде десятичного логарифма (lg/мл) в 1 мл аспирата. Этиологически значимым считали количество микробных клеток в трахеобронхиальном аспирате, равное lg4/мл и выше [12]. В исследование были включены только дети с установленной этиологией ИВЛ-ассоциированной пневмонии, обусловленной грамположительными кокками. Посевы трахеобронхиального аспирата проводили до назначения ванкомицина, затем на 3, 5, 7–10-й дни лечения у всех детей, а также у некоторых пациентов на 14–16-й и 18–21-й дни заболевания при его затяжном течении. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определяли методом диффузии в агар с помощью стандартных наборов дисков (Научно-исследовательский центр фармакотерапии, Санкт-Петербург) и дополнительно к ванкомицину методом серийных разведений в жидкой питательной среде [13, 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования этиологической структуры ИВЛ-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей представлены в табл. 1–3. Как видно из табл. 1, спектр возбудителей практически не различался в исследуемых группах. У подавляющего большинства детей (у 60–85%) из трахеобронхиального аспирата были выделены стафилококки. Все штаммы стафилококков обладали гемолизующим свойством, что является одним из факторов патогенности. С меньшей частотой (у 16–31%) высевались энтерококки и крайне редко — стрептококк группы В. Как правило, ИВЛ-ассоциированная пневмония представляла собой грамположительную моноинфекцию (у 78–93%) и только у 7–22% детей — микстинфекцию, обусловленную сочетанием грамположительных кокков с грамотрицательными бактериями. Последние были представлены госпитальными штаммами энтеробактерий, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Acinetobacter junii*. Только в 3-й группе у 3 пациентов высевались бактерии совместно с грибами рода *Candida*, что было довольно редким сочетанием (частота высева в 3-й группе $P=0,09$, а среди всех детей, включенных в настоящее исследование, $P=0,05$).

Положительный микробиологический эффект имел место у большинства детей (у 92–97%) На 3–5-е

Таблица 1. Микроорганизмы, выделенные из трахеобронхиального аспирата в первом посеве у 59 новорожденных детей с ИВЛ-ассоциированной пневмонией

Микроорганизмы	1-я группа (n=13)		2-я группа (n=14)		3-я группа (n=32)	
	n_1	P	n_1	P	n_1	P
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	1	0,07	2	0,06
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	0,3	4	0,29	13	0,41
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	0,3	6	0,43	12	0,38
<i>Streptococcus B</i>	0	0	0	0	1	0,03
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	0,23	2	0,14	4	0,125
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0,08	2	0,14	1	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0,08	0	0	1	0,03
<i>E.coli</i>	0	0	0	0	2	0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0,08	0	0	2	0,06
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,08	0	0	1	0,03
<i>Candia spp.</i>	0	0	0	0	3	0,09
<i>Acinetobacter junii</i>	1	0,08	0	0	1	0,03
Моноинфекция	9	0,92	13	0,93	25	0,78
Ассоциации бактерий (грам+ и грам–/грам+)	4	0,3	1	0,07	4	0,125
Ассоциации бактерий и грибов	0	0	0	0	3	0,09

Примечание. Здесь и в табл. 2: n_1 — число выделенных штаммов; P — частота выделения штаммов в группе.

Таблица 2. Микроорганизмы, выделенные из трахеобронхиального аспирата в последующих посевах у новорожденных детей с ИВЛ-ассоциированной пневмонией (вторичное инфицирование)

Микроорганизмы	1-я группа (n=13)		2-я группа (n=14)		3-я группа (n=32)	
	n_1	P	n_1	P	n_1	P
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0,08	0	0	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0,08	0	0	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0,15	0	0	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	1	0,07	1	0,03
<i>E.coli</i>	2	0,15	1	0,07	2	0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	1	0,07	1	0,09
<i>Klebsiella oxitoca</i>	0	0	1	0,07	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,08	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	0,31	4	0,29	6	0,19
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,08	1	0,07	2	0,06
<i>Candia spp.</i>	2	0,15	2	0,14	3	0,09
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	0	0	1	0,03
Моноинфекция	0	0	1	0,07	0	0
Ассоциации грам+ и грам– бактерий	4	0,31	1	0,07	1	0,03
Ассоциации только грам+ бактерий	0	0	0	0	0	0
Ассоциации только грамм– бактерий	1	0,08	2	0,14	4	0,125
Ассоциации бактерий грам+, грам– и грибов	2	0,15	2	0,14	3	0,09
Количество детей, у которых была смена возбудителя	7	0,54	6	0,43	9	0,28

сутки лечения отмечалась полная элиминация из дыхательных путей грамположительных возбудителей или снижение их титра в 10—1000 раз (от этиологически значимых величин lg 4—7 до lg 1—2) с последующим постепенным снижением их количества до отсутствия в очаге воспаления (см. табл. 3). Однако отсутствие микробиологического эффекта на 5—7-й день лечения отмечалось у одного ребенка в каждой группе. При этом недоношенного ребенка первоначальный высокий титр возбудителя в трахеобронхиальном аспирате (lg 5) не изменился, а у 2 недоношенных детей повысился с lg 4 до lg 5—6. Во всех указанных случаях отсутствия микробиологического эффекта ванкомицина из трахеобронхиального аспирата высеивались штаммы *E. faecium* с минимальной подавляющей концентрацией антибиотика >16 мкг/мл. У этих же трех детей на 5—7-е сутки заболевания происходила массивная контаминация дыхательных путей госпитальными штаммами грамотрицательных бактерий.

Нужно отметить, что вторичное инфицирование в эти же сроки наблюдалось у 7 детей в 1-й группе ($P=0,46$), у 6 детей — во 2-й группе ($P=0,42$) и у 9 детей — в 3-й группе ($P=0,28$) (см. табл. 2). Как правило, выявлялись грамотрицательные возбудители — представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, редко *Candida spp.* с частотой от 0,09 до 0,31 и в единичном случае — *Acinetobacter baumannii* (у 1 ребенка 3-й группы). Наиболее часто встречалась *Pseudomonas aeruginosa* — от 0,19 до 0,31. Вторичное инфицирование грамположительными кокками отмечалось очень редко. У 2 детей это были стафилококки, которые обнаруживались в трахеобронхиальном аспирате после курса ванкомицина, а у 4 новорожденных выявлялись энтерококки, причем у 2 доношенных детей — *E. faecalis* также после курса ванкомицина и у 2 недоношенных детей — *E. faecium* на 7-й день лечения этим антибиотиком. При вторичном инфицировании в отличие от первичной инфекции, как правило, выявлялись ассоциации возбудителей (у всех детей 1-й и 3-й групп и у 5 из 6 детей во 2-й группе).

В исследуемых группах довольно редко выявля-

лась третья смена возбудителя ИВЛ-ассоциированной пневмонии у детей с продленной аппаратной вентиляцией легких (от 10 до 22 дней). Это можно связать с длительным применением инвазивных мероприятий и пребыванием в стационаре, выраженной морфофункциональной незрелостью, снижением противоинфекционных защитных сил организма на фоне затяжного инфекционного процесса и применения дексазона. Третичное инфицирование было у 2 детей в 1-й группе, у 1 ребенка во 2-й группе и у 3 детей в 3-й группе. У 1 ребенка в 1-й группе выделен штамм *St. aureus*, у всех остальных обследованных детей — грамотрицательные микроорганизмы с преобладанием *P. aeruginosa*.

У 13 детей были сделаны посевы ликвора, которые оказались стерильными. Кровь на стерильность исследовали у всех новорожденных. Среди доношенных отрицательные посевы были у 11 детей ($P=0,85$), а у 2 детей ($P=0,15$) высеивался *S. haemolyticus*. Во 2-й группе отрицательные посевы были у 12 детей ($P=0,86$), а у 2 детей ($P=0,14$) — положительные гемокультуры, в том числе у одного ребенка высеивался *S. haemolyticus*, а у второго — *S. epidermidis*. В 3-й группе у 30 детей ($P=0,94$) кровь была стерильная, у одного ребенка высеивался *S. haemolyticus*, а у второго грибы рода *Candida*. На 5—7-е сутки лечения ванкомицином грамположительные кокки не выделялись из крови ни в одном случае. Ребенок, у которого в гемокультуре были обнаружены грибы, получал дополнительно лечение амфотерицином В.

Высокая частота смены возбудителя сопровождалась длительной антибактериальной терапией с назначением от 2 до 5 курсов антибиотиков (в среднем 3 курса). При этом учитывался видовой состав микрофлоры, заселявшей дыхательные пути, и ее чувствительность к антибиотикам.

Исследование чувствительности возбудителей пневмонии к антибиотикам показало следующие результаты. Минимальная ингибирующая концентрация ванкомицина в отношении 10 штаммов *E. faecalis* была 4—8 мкг/мл, а 6 штаммов *E. faecium* — >16 мкг/мл.

Таблица 3. Микробиологическая эффективность ванкомицина у новорожденных детей с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, обусловленной грамположительными возбудителями

Показатель эффективности	1-я группа (n=13)		2-я группа (n=14)		3-я группа (n=32)	
	n_1	P	n_1	P	n_1	P
Снижение титра возбудителя	4	0,31	3	0,21	8	0,25
Полное выведение возбудителя	8	0,62	10	0,71	23	0,72
Отсутствие эффекта,	1	0,08	1	0,07	1	0,03
В том числе:						
титр возбудителя не изменился	1	0,08	0		0	
повышение титра возбудителя	0		1	0,07	1	0,03

Примечание. n_1 — количество детей с наличием признака; P — частота встречаемости признака.

Минимальная ингибирующая концентрация ванкомицина в отношении 21 штамма *S. haemolyticus* равна 1 мкг/мл, в том числе 5 штаммов были метициллинчувствительные, а 16 — метициллинустойчивые. Минимальная ингибирующая концентрация штамма *Streptococcus* группы В составляла 0,5 мкг/мл. Из 22 штаммов *S. epidermidis* два были метициллинчувствительными с минимальной ингибирующей концентрацией 0,5 и 1,0 мкг/мл, а 20 штаммов — с минимальной ингибирующей концентрацией 2,0 мкг/мл. У 4 штаммов *S. aureus* (метициллинустойчивые) минимальная ингибирующая концентрация была 2 мкг/мл.

Чувствительность грамположительных кокков к другим антибиотикам распределилась следующим образом. Четыре штамма *S. aureus* были чувствительны к тейкоплатину/клавуланату и линезолиду. Все штаммы *S. epidermidis* (метициллинустойчивые) были чувствительны к тейкоплатину/клавуланату и линезолиду, из них 9 штаммов сохраняли чувствительность к рифампицину, амикацину, а 4 штамма — к ко-тримоксазолу и цефалоспорином II поколения. Пять штаммов *S. haemolyticus* (метициллинчувствительные) и 2 штамма *S. epidermidis* (также метициллинчувствительные) были чувствительны к зивоксу, тейкоплатину/клавуланату, рифампицину, амикацину, цефалоспорином II поколения, ампициллину, оксациллину и цiproфлоксацину. Двадцать штаммов *S. haemolyticus* (метициллинустойчивые) сохраняли чувствительность к линезолиду и тейкоплатину/клавуланату, из них 4 штамма были также чувствительны к ампициллину, оксациллину, цефалоспорином II поколения, рифампицину и цiproфлоксацину. Все энтерококки были чувствительны к линезолиду, а некоторые штаммы — к карбапенемам, амоксициллину и тейкоплатину.

Энтеробактерии были чувствительны к карбапенемам, цефалоспорином III и IV поколений и амикацину, *Stenotrophomonas maltophilia* — к ко-тримоксазолу и тикарцину/клавуланату, *Acinetobacter spp.* — к тикарцину/клавуланату, тобрамицину, ампициллину/сульбактаму, пиперациллину/тазобактаму, цефтазидиму, тиенаму. Все 17 штаммов *Pseudomonas aeruginosa* были чувствительны к колистину, 9 штаммов — к амикацину, тикарциллину, пиперациллину/тазобактаму, цефепиму и карбапенемам. Таким образом, подавляющее большинство возбудителей ИВЛ-ассоциированной пневмонии были полирезистентны ко многим антибиотикам, сохраняя чувствительность лишь к некоторым из них.

Характеристика течения пневмонии у новорожденных детей представлена в табл. 4. Как видно, существенных различий в характере течения заболевания у доношенных детей и недоношенных с массой тела при рождении более 1750 г не выявлено. Однако ИВЛ-ассоциированная пневмония у детей с массой тела при рождении менее 1750 г была более продолжи-

тельной, чем у детей с большей массой при рождении. Также у этих детей увеличивалась длительность антибактериальной и инфузионной терапии, пребывания в кувезе и в стационаре. Этим детям позже начинали вскармливать через соску и прикладывать к груди, у них позже наступало выздоровление, чем у более зрелых новорожденных. Кроме того, у детей с малой массой при рождении более длительно сохранялось тяжелое и среднетяжелое состояние и было более продолжительным зондовое питание, чем у доношенных.

У большинства детей (у 92—94%) в остром периоде ИВЛ-ассоциированной пневмонии отмечался лейкоцитоз $11,8\text{--}26,6 \cdot 10^9/\text{л}$. У 10 детей в крови появлялись юные формы лейкоцитов, а у 16 увеличивалось содержание палочкоядерных нейтрофилов до 8—14%. Только у одного ребенка с массой тела 1120 г на 13-й день лечения ванкомицином в сочетании с меропенемом отмечалась тенденция к снижению количества лейкоцитов до $6,7 \cdot 10^9/\text{л}$.

Клиническая эффективность ванкомицина, который в большинстве случаев применялся в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия, была высокой и наблюдалась в 1-й группе у 11 детей ($P=0,85$), во 2-й группе — у 11 ($P=0,79$) и в 3-й группе — у 27 ($P=0,84$). Однако лечение этим препаратом не всегда позволяло достигнуть быстрого и стойкого эффекта, что, возможно, связано с недостаточной его концентрацией в очаге воспаления, присоединением к воспалительному процессу грамотрицательных микроорганизмов, а также невысокой его активностью в отношении возбудителей. Вторичное инфицирование госпитальными штаммами грамотрицательных микроорганизмов приводило к более тяжелому и продолжительному течению заболевания. Изучение клинико-микробиологической эффективности ванкомицина показало, что этот антибиотик был высокоэффективен при минимальной ингибирующей концентрации <2 мкг/мл в отношении стафилококков и стрептококка группы В, умеренно эффективен при минимальной ингибирующей концентрации ≥ 4 мкг/л, но ≤ 8 мкг/мл для *E. faecalis* и малоэффективен или неэффективен при минимальной ингибирующей концентрации ≥ 16 мкг/мл для *E. faecium*. При затяжном течении пневмонии, отсутствии микробиологического и желаемого быстрого клинического эффекта при лечении ванкомицином в сочетании с цефалоспорином III и IV поколений или аминогликозидами ванкомицин назначали с меропенемом или с амоксициллином (амоксиклавом) или заменяли линезолидом. Есть сообщения о повышении эффективности ванкомицина в отношении грамположительной инфекции при увеличении его дозы до 40—45 мг/кг в сутки [7, 10]. Однако целесообразность увеличения дозы у новорожденных требует дополнительного исследования.

Развитие осложнений ИВЛ-ассоциированной

Таблица 4. Течение ИВЛ-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=13)	2-я группа (n=14)	3-я группа (n=32)
Продолжительность ИВЛ в жестких режимах, дни	2,6±0,57	3,0±0,69	3,12±0,41
Общая продолжительность ИВЛ, дни	7,4±1,09	8,9±1,79	5,8±0,68
Длительность очень тяжелого состояния, дни	7,1±1,31	8,9±3,16	6,2±1,45
Длительность тяжелого состояния, дни	16,8±1,93*	29,9±5,16*	18,4±1,66
Длительность среднетяжелого состояния, дни	8,4±0,94*	14,6±2,94*	11,0±1,38
День оценки состояния удовлетворительным	29,9±2,58*	54,4±6,92* [▲]	33,1±2,00 [▲]
Стабильное увеличение массы тела, день жизни	21,7±2,58	22,6±2,64	19,1±1,47
Длительность пребывания в кувезе, дни	19,5±2,46*	40,7±4,62* [▲]	23,8±1,60 [▲]
Длительность зондового питания, дни	17,8±2,27*	34,2±4,78*	21,5±1,76
Начало вскармливания через соску, день жизни	20,7±3,4*	37,8±4,32* [▲]	22,3±1,57 [▲]
Грудное вскармливание, со дня жизни	23,9±1,63*	41,0±6,34* [▲]	27,6±1,72 [▲]
Продолжительность пневмонии, дни	22,6±1,37*	36,6±3,89* [▲]	24,0±1,43 [▲]
Длительность антибиотикотерапии, дни	25,7±2,15*	37,1±2,33* [▲]	25,9±1,43 [▲]
Количество курсов антибиотиков	3,08±0,18	3,4±0,24	3,0±0,16
Длительность инфузионной терапии, дни	23,5±3,35*	34,2±3,06* [▲]	23,5±1,83 [▲]
Длительность лечения ванкомицином, дни	9,3±0,98*	13,5±1,15 [▲]	10,1±0,93 [▲]
Койко-день в отделении реанимации	9,8±1,23	14,9±2,74	11,3±1,84
Койко-день в стационаре	29,9±2,94*	48,6±6,41* [▲]	30,6±0,49 [▲]

Примечание. * — Различия достоверны ($p \leq 0,05$) между 1-й и 2-й группой, [▲] — различия достоверны ($p \leq 0,05$) между 2-й и 3-й группой.

пневмонии отмечалось у половины обследованных детей (табл. 5). Наиболее частыми являлись изменения со стороны крови, которые регистрировались, как правило, в конце курса ванкомицина. Однако эти осложнения мы не можем связать только с применением ванкомицина, так как они могли быть следствием течения инфекционно-воспалительного процесса, который сопровождался инфекционным токсикозом различной степени тяжести. Кроме того, дети наряду с ванкомицином получали комплексное медикаментозное лечение различными группами фармакологических препаратов, а также препараты крови.

На 12–20-й день ИВЛ-ассоциированной пневмонии и лечения ванкомицином у 24 детей развилась анемия: содержание гемоглобина в крови снизилось до 77–108 г/л; в 1-й группе со 144,6±4,15 до 98,8±4,11 г/л, во 2-й группе — со 143,0±4,08 до 95,3±3,01 г/л; в 3-й группе — со 134,5±6,90 до 94,3±2,20 г/л. После окончания курса ванкомицина выявлялась эозинофилия по 6 детей в 1-й и 2-й группах и у 12 детей в 3-й группе. Количество эозинофилов в этих группах составляло в среднем 8,3±0,83, 14,5±2,91, 11,1±1,40% соответственно, с колебаниями от 6 до 29%. Наибольшее увеличение количества эозинофилов отмечалось у детей с малой массой тела во 2-й группе — у 29%, против 14% у доношенных детей и 21% у детей 3-й группы. До лечения ванкомицином количество эозинофилов не превышало 4%. В конце лечения ванкомицином редко выявлялась тромбоцитопения — по одному случаю

в каждой группе, с количеством тромбоцитов $115 \cdot 10^9/\text{л}$, $61 \cdot 10^9/\text{л}$ и $88 \cdot 10^9/\text{л}$.

Среди осложнений ИВЛ-ассоциированной пневмонии довольно часто встречался отек легкого (от 23 до 29% в различных группах), ателектазы (от 16 до 29%). У недоношенных детей формировалась бронхолегочная дисплазия (по 2 ребенка во 2-й и 3-й группах) и пневмоторакс (по 1 ребенку в этих же группах), что можно связать с выраженной незрелостью легочной ткани.

Нужно отметить, что ни в одном случае не развилось такое тяжелое осложнение, как сепсис. Не было также выявлено нарушений со стороны функции почек: у всех детей показатели клинического анализа мочи, диурез, уровень мочевины и креатинина в крови были в пределах возрастной нормы. Обследование слуховой функции у детей методом отоакустической эмиссии не выявило нарушения со стороны слуха ни в одном случае, даже у детей с продолжительной антибактериальной терапией, включавшей лечение ванкомицином в течение 18–22 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, нозокомиальная ИВЛ-ассоциированная пневмония у доношенных и недоношенных новорожденных, обусловленная грамположительными кокками, является, как правило, моноинфекцией. Однако на 5–7-й день

Таблица 5. Осложнения ИВЛ-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей, леченных ванкомицином

Показатель	1-я группа (n=13)		2-я группа (n=14)		3-я группа (n=32)	
	n_1	P	n_1	P	n_1	P
Ателектазы	3	0,23	4	0,29	5	0,16
Пневмоторакс	0	0	1	0,07	1	0,03
Отек легкого	3	0,23	4	0,29	8	0,25
Анемия	6	0,46	7	0,5	11	0,34
Тромбоцитопения	1	0,08	1	0,07	1	0,03
Эозинофилия	6	0,46	6	0,43	12	0,38
Бронхолегочная дисплазия	0	0	2	0,14	2	0,06

Примечание. n — число детей в группе; n_1 — число детей с наличием признака; P — частота встречаемости признака.

заболевания у большинства детей происходит вторичное инфицирование госпитальными штаммами грамотрицательных микроорганизмов, что приводит к более тяжелому и продолжительному течению заболевания. Изучение клинко-микробиологической эффективности ванкомицина показало, что этот антибиотик высокоэффек-

тивен при минимальной ингибирующей концентрации <2 мкг/мл в отношении стафилококков и стрептококков группы В, умеренно эффективен при минимальной ингибирующей концентрации ≥ 4 мкг/мл, но ≤ 8 мкг/мл для *E. faecalis* и малоэффективен или неэффективен при таковой ≥ 16 мкг/мл для *E. faecium*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суханова Л.П., Бушмелева Н.Н., Сорочкина З.Х. Младенческая смертность в России с позиций достоверности ее регистрации. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения» 2013; <http://vestnik.mednet.ru/content/view/441/30/> (Suhanova L.P., Bushmeleva N.N., Sorokina Z.H. Infant mortality in Russia with position of the believability of the her registration. Electronic scientific journal «Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya» 2013; <http://vestnik.mednet.ru/content/view/441/30/>)
2. The World Health Report. Make every mother and child count. WHO 2005; 229.
3. Мархулия Х.М., Кушнарёва М.В., Дементьева Г.М. и др. Этиология ИВЛ-ассоциированных пневмоний у недоношенных новорожденных. Педиатрия 2005; 3: 36—39. (Marhulija H.M., Kushnareva M.V., Dementjeva G.M. et al. Etiology of neonatal ventilator-associated pneumonia. *Pediatrics* 2005; 3: 36—39.)
4. Дементьева Г.М., Кушнарёва М.В., Фролова М.И. и др. Антибактериальное лечение госпитальной пневмонии у недоношенных новорожденных детей. Вестн педиат фармакол и нутрициол 2006; 5: 38—42. (Dementjeva G.M., Kushnareva M.V., Frolova M.I. et al. Antibacterial treatment of nosocomial pneumonia in premature infants. *Vestn pediat farmakol i nutritsiol* 2006; 5: 38—42.)
5. Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics — AAP — Releases New Principles for URI Antibiotics. *Pediatrics* 2013; 132: 1146—1154.
6. Nandyal R.R. Update on group B streptococcal infections: perinatal and neonatal periods. *J Perinat Neonatal Nurs* 2008; 22: 3: 230—237.
7. Schelonka R.L., Scruggs S., Nichols K. et al. Sustained reductions in neonatal nosocomial infections rates following a comprehensive infection control intervention. *J Perinatol* 2006; 26: 176—169.
8. Stroll B.J. The Global Impact of Neonatal Infection. *Clinics in Perinatology* 2006; 24: 1: 1—21.
9. Ungerer R. L. S., Lincetto O., McGuire W. et al. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. In: *The Cochrane Library* 2010; 2: 24.
10. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Раздел «Неонатология». Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. М: Медпрактика 2004; 169—170. (Guide to pharmacotherapy in Pediatrics and pediatric surgery. Eds A.D. Zaregorodcev, V.A. Tobolin. Moscow: Medpraktika 2004; 169—170.)
11. Брико Н.И., Ещина А.С., Филатов Н.Н. и др. Микробиологическая диагностика стрептококковых инфекций. Методические рекомендации. М 1996; 31. (Brico N.I., Eshina A.S., Filatov N.N. et al. Microbiological diagnosis of streptococcal infections. Methodical recommendations. Moscow 1996; 31.)
12. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в КДЛ лечебно-профилактических учреждений. Приказ №535 от 22.04.1985 Министерства здравоохранения СССР. 1985; 126. (About the unification of microbiological (bacteriological) methods used in clinicodiagnostic laboratories of treatment — and-prophylactic establishments. Order №535 from 22.04.1985 the Ministry of health of the USSR. 1985; 126.)
13. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04. Утверждены 4 марта 2004 г. <http://www.bestpravo.ru/rossijskoje/jm-gosudarstvo/y6b.htm> (To determine the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents. Methodical instructions. MUK 4.2.1890-04. Approved March 4, 2004. <http://www.bestpravo.ru/rossijskoje/jm-gosudarstvo/y6b.htm>)
14. Навашин С.Н., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. Справочник. М 1982; 496. (Navashin S.N., Fomina I.P. Rational pharmacotherapy. Handbook. Moscow 1982; 496.)

Поступила 25.01.14