

Комплексное лечение вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей

М.В. Кушнарева, А.Ю. Герасимов, Г.М. Дементьева, Е.С. Кешишян, Т.С. Окунева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва; родильный дом №15 Городской клинической больницы №13, Москва

Combination treatment for ventilator-associated pneumonia in neonatal infants

M.V. Kushnareva, A.Yu. Gerasimov, G.M. Dementieva, E.S. Keshishian, T.S. Okuneva

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; Maternal Hospital Fifteen, City Clinical Hospital Thirteen, Moscow

Статья посвящена изучению клинко-микробиологической эффективности комплексного лечения 63 доношенных и недоношенных новорожденных детей с вентилятор-ассоциированной пневмонией, обусловленной грамположительными кокками или их ассоциациями с грамотрицательной микрофлорой. Все штаммы грамположительных возбудителей были чувствительны к линезолиду (минимальная ингибирующая концентрация ≤ 4 мкг/мл). Линезолид назначали в сочетании с бета-лактамами антибиотиками или аминогликозидами. У всех детей получена положительная микробиологическая динамика. Клиническая эффективность отмечена у 95% детей. В 25 случаях имело место вторичное инфицирование грамотрицательными микроорганизмами, а у 2 недоношенных детей – аутоштаммами *Enterococcus faecalis*.

Ключевые слова: новорожденные, госпитальная инфекция вентилятор-ассоциированная пневмония этиология, линезолид, лечение.

The paper deals with an investigation of the clinical and microbiological efficiency of combination treatment in 63 term and preterm neonates with ventilator-associated pneumonia caused by gram-positive cocci or their associations with gram-negative bacteria. All strains of gram-positive pathogens were susceptible to linezolid (its minimal inhibitory concentration was ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$). The drug was used in combination with β -lactam antibiotics or aminoglycosides. All the infants displayed positive microbiological changes. Clinical effectiveness was noted in 95% of the newborn infants. There was secondary infection with gram-negative microorganisms in 25 cases and that with *Enterococcus faecalis* autostrains in 2 preterm infants.

Keywords: newborn infants, nosocomial infection, ventilator-associated pneumonia, etiology, linezolid, treatment.

В настоящее время проблеме лечения инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей продолжают уделять большое внимание. Это связано с тем, что, несмотря на положительные сдвиги в демографии, младенческая смертность по-прежнему остается высокой. Так, в 2011 г. по оценке ВОЗ она составляла в России 7,6 на 1000 родившихся живыми детей, а неонатальная смертность – 4,2. При этом на долю тяжелой инфекции в структуре причин неонатальной смертности приходится около 36% [1].

Среди инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей особое место занимает вентилятор-ассоциированная пневмония, которая развивается на фоне применения аппаратной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Это заболевание

может осложняться развитием сепсиса, менингита, бронхолегочной дисплазии, приводить к летальному исходу, а также способствовать формированию хронических инвалидирующих заболеваний легких у детей [2–4].

В течение последнего десятилетия отмечается увеличение случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии, обусловленных госпитальными штаммами грамположительных кокков с множественной устойчивостью к антибиотикам [2–5]. К таким возбудителям относятся метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные *Staphylococcus spp.*, устойчивые к метициллину, а также к другим бета-лактамам антибиотикам [3, 6–8]. Серьезную проблему представляют тяжелые инфекции, обусловленные *Enterococcus spp.*, которые устойчивы или слабочувствительны к ванкомицину [4, 7, 9]. Эти обстоятельства диктуют необходимость расширения арсенала антибактериальных средств, применяемых для лечения тяжелых пневмоний у новорожденных детей.

В настоящее время для лечения тяжелой инфекции, обусловленной грамположительными кокками, используется линезолид [7–10]. Этот синтетический антибиотик относится к классу оксазолидинонов и обладает новым механизмом действия, а именно ингибирует начальную фазу синтеза белков в бактериальной клетке. Данное обстоятельство позволяет

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 2:92–99

Адрес для корреспонденции: Кушнарева Мария Васильевна – д.б.н., проф., гл. н. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Дементьева Галина Михайловна – д.м.н., проф. того же отделения
Кешишян Елена Соломоновна – д.м.н., проф., рук. того же отделения
Окунева Татьяна Сергеевна – н. сотр. лаборатории общей патологии того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Герасимов Александр Юрьевич – зав. отделением реанимации новорожденных родильного дома №15 ГКБ №13 г. Москвы

115280 Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1

снизить вероятность развития перекрестной резистентности у бактерий к антибиотикам этого класса [6]. Сведений о применении линезолида у новорожденных с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями немногочисленны [7, 10, 11]. В настоящей статье мы приводим наш опыт применения линезолида в комплексном лечении тяжелых вентилятор-ассоциированных пневмоний у новорожденных детей различного гестационного возраста.

Цель исследования: определить клинико-микробиологическую эффективность, безопасность и переносимость антибиотика линезолида у новорожденных детей различного гестационного возраста с вентилятор-ассоциированной пневмонией, обусловленной грамположительными кокками.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 63 новорожденных ребенка с гестационным возрастом при рождении от 27 до 41,5 нед и массой тела от 1030 до 4610 г. У всех детей, находившихся на аппаратной ИВЛ по поводу синдрома дыхательных расстройств, развилась вентилятор-ассоциированная пневмония. Эти дети были разделены на три группы с учетом массы тела и гестационного возраста при рождении. В 1-ю группу вошел 21 доношенный новорожденный ребенок с массой тела от 2551 до 4610 г ($M \pm m$ 3348,1 \pm 124,3 г) и гестационным возрастом от 38,5 до 41,5 нед ($M \pm m$ 39,4 \pm 0,23 нед). Во 2-ю группу включены 28 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1750 г (от 1030 до 1750 г, $M \pm m$ 1382,7 \pm 4,05 г) и гестационным возрастом от 27 до 33 нед ($M \pm m$ 29,8 \pm 0,38 нед). В 3-й группе было 14 недоношенных новорожденных детей с массой тела при рождении более 1750 г (от 1751 до 2250 г; $M \pm m$ 2105,4 \pm 165,8 г) и гестационным возрастом от 33 до 36 нед ($M \pm m$ 33,96 \pm 0,59 нед). По тяжести заболевания в начале вентилятор-ассоциированной пневмонии группы детей были репрезентативными. У 47 детей пневмония развилась на 4-е сутки жизни, у 16 – на 5–8-е сутки. У всех пациентов течение пневмонии было тяжелым.

Все новорожденные дети получали антибактериальную, посиндромную, инфузионную терапию, заместительную иммунотерапию внутривенными иммуноглобулинами (пентаглобин, октагам) и парентеральное питание. Курс линезолида назначали на 4–8-е сутки жизни в начале вентилятор-ассоциированной пневмонии. Антибиотик применяли в дозе 10 мг на 1 кг массы тела каждые 8 ч внутривенно. Курс составлял в 1-й группе от 6 до 14 дней (8,7 \pm 0,95), во 2-й – от 6 до 24 дней (12,1 \pm 0,95), в 3-й – от 6 до 17 дней (10,7 \pm 1,29). У 5 новорожденных линезолид назначали в виде монотерапии в течение 12–15 дней, а у 58 – в сочетании с бета-лактамами антибиотиками (цефалоспорины III–IV поколения, карбапенемы) или амикацином от 6 до 24 дней. У 2 недоношенных детей линезолид при-

меняли двумя курсами – с 4-го дня от начала заболевания по 9 дней и при вторичном инфицировании аутоштаммами *E. faecalis* – с 20-го и 23-го дня в течение 10 дней.

Микробиологический посев трахеобронхиального аспириата, 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 [12]. Количество микроорганизмов, выделенных из трахеобронхиального аспириата, выражали в виде десятичного логарифма в 1 мл аспириата (lg/мл). Этиологически значимым считали количество микробных клеток, равное lg4/мл и выше [12]. В исследование были включены только дети с установленной первичной этиологией вентилятор-ассоциированной пневмонии, обусловленной грамположительными кокками. Посевы трахеобронхиального аспириата проводили до назначения линезолида, затем на 3, 5, 7–10-й дни лечения у всех детей, а также у некоторых пациентов на 14–16-й и 18–23-й дни заболевания при его затяжном течении. Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам осуществляли методом диффузии в агаре с помощью стандартных наборов дисков (Научно-исследовательский центр фармакотерапии, Санкт-Петербург) [13] и дополнительно к линезолиду методом серийных разведений в жидкой питательной среде [7, 14].

Результаты и обсуждение

Результаты исследования этиологической структуры вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей представлены в табл. 1–3. Как видно, спектр возбудителей практически не различался в исследуемых группах. У подавляющего большинства детей (60%, здесь и далее процент от малых чисел дан для сравнения) из трахеобронхиального аспириата были выделены различные виды стафилококков. Все штаммы *Staphylococcus spp.* обладали гемолизирующим свойством, который является одним из факторов патогенности. Кроме того, все 25 штаммов *S. haemolyticus* и 9 из 11 штаммов *S. epidermidis* (82%) были метициллинрезистентными. Два штамма *S. aureus* сохраняли чувствительность к метициллину.

С меньшей частотой высевались *Enterococcus spp.* – у 28 – 35% пациентов и крайне редко (в единичном случае) – *Streptococcus agalactiae* группы В.

У большинства (у 54–71%) детей вентилятор-ассоциированная пневмония представляла собой грамположительную моноинфекцию и только у 29 – 46% детей – микстинфекцию. Нужно отметить, что с наибольшей частотой сочетание возбудителей в дыхательных путях имело место у маловесных детей 2-й группы: одновременно были выделены грамполо-

жительные и грамотрицательные микроорганизмы у 8 (28,5%) детей, по два грамположительных кокка – у 3 (11%) и грамположительные кокки и грибы рода *Candida* – у 2 (7%). У 4 недоношенных детей 3-й группы ассоциации возбудителей были представлены сочетанием грамположительных кокков и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе у двух детей одновременно высевались два грамположительных штамма – *S. haemolyticus* и *E. faecalis*.

У доношенных детей микстинфекция встречалась в 8 случаях. При этом у 6 младенцев были ассоциации двух штаммов грамположительных кокков с одним грамотрицательным микроорганизмом. У одного ребенка высевались *S. haemolyticus* и *S. epidermidis*, у одного ребенка – *S. haemolyticus* в сочетании с *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*.

В ассоциациях грамотрицательные бактерии были представлены госпитальными штаммами *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, а также встречались *E. coli* и *Enterobacter cloacae*.

Положительный микробиологический эффект линезолида в отношении грамположительных возбудителей вентилятор-ассоциированной пневмонии имел место у всех обследованных детей (табл. 3). При этом на 5-е сутки лечения у большинства (71–75%) пациентов отмечалась полная элиминация из дыхательных путей грамположительных микроорганизмов или снижение их титра в 10^4 – 10^4 раз (от этиологически значимых величин $lg4-8$ до $lg1-2$) с последующим постепенным снижением их количества до отсутствия в очаге

воспаления. Назначение линезолида в комплексе с антибиотиками широкого спектра действия сопровождалось также элиминацией из дыхательных путей грамотрицательных возбудителей. Вместе с тем сниженная иммунологическая реактивность организма новорожденных, обусловленная как незрелостью органов и тканей, так и инфекционно-воспалительным процессом, способствовала новой колонизации условно патогенными микроорганизмами слизистой респираторного тракта и развитию вторичной инфекции.

Вторичное инфицирование (см. табл. 2) наблюдалось у 9 детей в 1-й группе ($P=0,43$), у 14 – во 2-й ($P=0,5$) и у 3 – в 3-й группе ($P=0,21$). Как правило, это были грамотрицательные возбудители – представители семейства *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.* и у 1 ребенка 2-й группы – *Acinetobacter baumannii*. Наиболее часто как возбудитель встречалась *P. aeruginosa*. Грибы рода *Candida spp.* были обнаружены только у 2 детей 1-й группы. При вторичном инфицировании после лечения линезолидом в сочетании с бета-лактамами антибиотиками, как правило, развивалась моноинфекция, обусловленная грамотрицательными бактериями, полирезистентными к ранее назначенным антибиотикам.

Еще одна, вторая смена возбудителя вентилятор-ассоциированной пневмонии была у 6 детей только во 2-й группе, т.е. у младенцев с массой тела при рождении менее 1750 г. Все эти дети были с продленной аппаратной вентиляцией легких (от 11 до 20 дней), выраженной морфофункциональной незрелостью,

Таблица 1. Микроорганизмы, выделенные из трахеобронхиального аспирата в первом посеве у 63 новорожденных детей с вентилятор-ассоциированной пневмонией

Микроорганизмы	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>
<i>S. aureus</i>	0	0	1	0,04	1	0,07
<i>S. epidermidis</i>	2	0,1	5	0,18	4	0,29
<i>S. haemolyticus</i>	11	0,52	7	0,25	7	0,5
<i>S. agalactiae</i> группы B	0	0	1	0,04	0	0
<i>E. faecalis</i>	5	0,24	9	0,32	3	0,21
<i>E. faecium</i>	0	0	0	0	1	0,07
<i>K. pneumoniae</i>	4	0,19	1	0,04	0	0
<i>E. coli</i>	0	0	4	0,14	1	0,07
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,05	1	0,04	0	0
<i>Ps. aeruginosa</i>	4	0,19	2	0,07	1	0,07
<i>Candida spp.</i>	0	0	2	0,07	0	0
Моноинфекция	13	0,62	15	0,54	10	0,71
Ассоциации бактерий (грам + и грам -/или грам +)	8	0,38	11	0,39	4	0,14
Ассоциации бактерий и грибов	0	0	2	0,07	0	0
Количество детей в группе	21	1,0	28	1,0	14	1,0

Примечание: *n* – число выделенных штаммов; *P* – частота выделения штаммов в группе.

снижением противoinфекционной защиты организма на фоне затяжного инфекционного процесса и применения инвазивных лечебных мероприятий. Третья волна инфицирования у 3 детей в этой же группе была обусловлена госпитальным штаммом *P. aeruginosa*, в том числе в ассоциации с *E. faecalis* у 1 ребенка, а также госпитальным штаммом *E. cloacae* у 2 детей.

У 6 детей были сделаны посевы ликвора, которые оказались стерильными. Кровь на стерильность исследовали у всех новорожденных 2–4 раза. Среди доношенных отрицательные посева крови были у 15 детей ($P=0,71$), у двух ($P=0,095$) – высевались грибы *C. aldicans*. У 2 детей в гемокультуре обнаружены штаммы *S. haemolyticus*, которые отсутствовали в последующих посевах. Во 2-й группе отрицательные посева крови были у 23 детей ($P=0,82$), а у 5 ($P=0,18$) – высевались условно-патогенные микроорганизмы: у 3 детей – *E. faecalis*, у одного – *S. haemolyticus*, у одного – *C. aldicans*. После курса линезолида гемокультуры у этих детей стали отрицательными. В 3-й

группе у всех новорожденных кровь была стерильная. Дети, у которых в гемокультуре были обнаружены грибы, получали дополнительно курс лечения амфотерицином В.

При высокой частоте смены возбудителей назначались от 2 до 5 курсов антибиотиков (в среднем 3 курса) с учетом видового состава патогенов и их чувствительности к антибиотикам.

Исследование чувствительности возбудителей пневмонии к антибиотикам показало следующие результаты. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) линезолида в отношении всех выделенных штаммов *Staphylococcus spp.*, независимо от вида, была от 1 до 2 мкг/мл. МИК этого антибиотика в отношении штамма *Streptococcus* группы В составила 1,0 мкг/мл. У 16 штаммов *E. faecalis* МИК была от 1 до 2 мкг/мл, а у 3 штаммов – 4 мкг/мл. Для двух штаммов *E. faecium* МИК линезолида была 4 мкг/мл, а для одного штамма того же вида – 2 мкг/мл. Таким образом, все грамположительные кокки были чувствительны к линезолиду.

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

Микроорганизмы	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>
<i>E. faecalis</i>	0	0	2	0,14	0	0
<i>E. coli</i>	2	0,22	5	0,36	1	0,33
<i>K. pneumoniae</i>	3	0,33	1	0,07	0	0
<i>E. cloacae</i>	0	0	2	0,14	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	3	0,33	10	0,71	2	0,67
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,11	1	0,07	0	0
<i>Candida spp.</i>	2	0,22	0	0	0	0
<i>A. baumannii</i>	0	0	1	0,07	0	0
Моноинфекция	7	0,78	11	0,79	3	1,0
Ассоциации грам + и грам- бактерий	0	0	2	0,14	0	0
Ассоциации грам – бактерий	0	0	1	0,07	0	0
Ассоциации бактерий грам- и грибов	2	0,22	0	0	0	0
Количество детей, у которых была смена возбудителя	9	1,0	14	1,0	3	1,0

Примечание: *n* – число выделенных штаммов; *P* – частота выделения штаммов в группе.

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

Показатель эффективности	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>
Снижение титра возбудителя	6	0,29	7	0,25	4	0,29
Полное выведение возбудителя	15	0,71	21	0,75	10	0,71
Отсутствие эффекта	0	0	0	0	0	0
Количество детей в группе	21		28		14	

Примечание: *n* – число детей с наличием признака, *P* – частота встречаемости признака.

Чувствительность грамположительных кокков к другим антибиотикам распределилась следующим образом. Все штаммы *S.epidermidis* (метициллинрезистентные), *S.aureus* и *S.xylois* были чувствительны к ванкомицину, тейкопланину, клиндамицину и амикацину. Восемь штаммов *S.epidermidis* (метициллинрезистентные) сохраняли чувствительность к рифампицину, гентамицину, 8 штаммов — к котримоксазолу, ципрофлоксацину и цефалоспорином II поколения. Два штамма *S.epidermidis* были чувствительны к ампициллину и оксациллину. Все штаммы *S.haemolyticus* (метициллинрезистентные) сохраняли чувствительность к ванкомицину и тейкопланину, из них 7 штаммов были также чувствительны к цефалоспорином II поколения, рифампицину и ципрофлоксацину. Все штаммы *E.faecalis* имели промежуточную чувствительность к ванкомицину (МИК-4 мкг/мл), как и один штамм *E.faecium* (МИК-8 мкг/мл). Два штамма *E.faecium* были устойчивы к ванкомицину (МИК > 16 мкг/мл). От 8 до 11 штаммов *E.faecalis* сохраняли также чувствительность к карбапенемам, амоксилаву, тейкопланину и рифампицину.

Все выделенные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* были чувствительны к карбапенемам, амикацину, 75% штаммов — к цефалоспорином III и IV поколения, *Stenotrophomonas maltophilia* — к котримоксазолу и тикарцину/клавуланату, *Acinetobacter spp.* — к тикарцину/клавуланату, тобрамицину, пиперациллин/тазобактаму, цефтазидиму, тиенаму. Все 22 штамма *P.aeruginosa* были чувствительны к колицину, из них 10 штаммов были также чувствительны к амикацину, цефепиму и карбапенемам и 16 штаммов — к тикарциллину и пиперациллин/тазобактаму. Приведенный спектр чувствительности к антибиотикам грамотрицательных микроорганизмов учитывали при выборе антибактериального препарата.

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. Установлена только большая продолжительность (на 3,5 дня, $p < 0,05$) очень тяжелого состояния у детей в 3-й группе, чем в 1-й. Вместе с тем вентилятор-ассоциированная пневмония у детей с массой тела при рождении менее 1750 г была более длительной, чем у детей с большей массой при рождении. Также у этих детей увеличивался курс антибактериальной и инфузионной терапии, время пребывания в кувезе и в стационаре. Этим детям позже начинали вскармливать через соску и прикладывать к груди, позже наступало выздоровление, чем у более зрелых новорожденных. Кроме того, у маловесных детей дольше отмечалось тяжелое и среднетяжелое состояние и было более продолжительным зондовое питание, чем у детей 1-й и 3-й групп.

У большинства (92–94%) детей в остром периоде вентилятор-ассоциированной пневмонии отмечался

лейкоцитоз от 11,5 до $45,9 \cdot 10^9$ /л. У 4 детей в крови появлялись юные формы лейкоцитов, а у 14 — увеличивалось содержание палочкоядерных нейтрофилов до 8–24%. Лейкопения развилась только у одного ребенка с сепсисом.

Клиническая эффективность линезолида, который применялся в сочетании с антибиотиками широкого спектра действия, была высокой. В 1-й группе она отмечена у 17 детей ($P=0,81$), во 2-й — у 21 ($P=0,75$) и в 3-й — у 11 ($P=0,79$). Однако лечение этим препаратом не всегда позволяло достигнуть быстрого и стойкого клинического эффекта. Основной причиной тому было присоединение к воспалительному процессу грамотрицательных микроорганизмов, особенно госпитальных штаммов, что приводило к более тяжелому и продолжительному течению заболевания. Вторичное инфицирование сопровождалось значительным клиническим ухудшением состояния детей, развитием осложнений, утяжелением признаков инфекционного токсикоза. Кроме того, недостаточный клинический эффект на фоне положительной микробиологической динамики мог быть связан с недостаточной концентрацией линезолида в очаге воспаления. Изучение клинико-микробиологической эффективности линезолида показало, что этот антибиотик был высокоэффективен при МИК < 2 мкг/мл в отношении *Staphylococcus spp.*, *S.agalactiae* группы В, *Enterococcus spp.* и умеренно эффективен при МИК от ≥ 2 до ≤ 4 мкг/мл для *Enterococcus spp.*

При затяжном течении пневмонии, отсутствии желаемого микробиологического и клинического эффекта после лечения линезолидом в сочетании с цефалоспорином III и IV поколения или аминогликозидами курс линезолида продолжали в комбинации с карбапенемами. Назначение антибиотиков осуществляли также с учетом антибиотикограммы возбудителя вторичной инфекции.

Развитие осложнений вентилятор-ассоциированной пневмонии отмечалось у половины обследованных детей (табл. 5). Наиболее частыми являлись изменения со стороны крови, которые регистрировались, как правило, в конце курса лечения линезолидом. Однако эти осложнения нельзя связать только с применением указанного препарата, так как они могли быть следствием течения инфекционно-воспалительного процесса, который сопровождался инфекционным токсикозом различной степени тяжести. Кроме того, дети наряду с линезолидом получали комплексное медикаментозное лечение различными группами фармакологических лекарственных средств и препаратами крови (эритроцитная масса, свежемороженая плазма).

На 10–19-й день вентилятор-ассоциированной пневмонии и лечения линезолидом у 18 детей развилась анемия: уровень гемоглобина в крови снизился до 82 — 108 г/л, а именно, в 1-й группе

Таблица 4. Клиническое течение вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных ($M \pm m$)

Показатель эффективности	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Продолжительность ИВЛ в жестких режимах, дни	1,98±0,37	3,98±0,52	2,62±0,51
Общая продолжительность ИВЛ, дни	7,4±2,11	10,4±1,29	6,0±0,98
Длительность очень тяжелого состояния, дни	6,4±0,98*▼	12,6±1,32*	9,86±0,96▼
Длительность тяжелого состояния, дни	16,0±1,61*	28,3±1,32*▲	15,9±1,89▲
Длительность среднетяжелого состояния, дни	8,7±0,80*	16,2±2,48*▲	8,2±1,18▲
День оценки состояния удовлетворительным	31,2±1,61*	56,3±2,99*▲	29,6±2,29▲
Стабильное увеличение массы тела, день жизни	18,0±2,46	24,0±2,62	18,2±2,68
Длительность пребывания в кувезе, дни	16,3±2,33*	42,9±3,27*▲	22,9±2,83▲
Длительность инфузионной терапии, дни	21,4±2,21*	34,4±2,78*▲	23,9±4,05▲
Длительность зондового питания, дни	17,3±2,76*	33,4±2,84*▲	17,7±1,47▲
Начало вскармливания через соску, день жизни	18,6±2,43*	39,0±3,23*▲	19,0±1,44▲
Грудное вскармливание, со дня жизни	21,4±1,44*	42,5±3,15*▲	25,0±2,19▲
Продолжительность пневмонии, дни	23,4±1,55*	33,0±2,94*▲	23,4±2,21▲
Длительность антибиотикотерапии, дни	24,6±2,15*	33,6±2,18*▲	26,5±3,70▲
Количество курсов антибиотиков	3,1±0,20	3,9±0,17	3,15±0,22
Длительность лечения линезолидом, дни	8,7±0,95*	12,1±0,95*	10,7±1,29
Койко/день в отделении реанимации	8,3±1,11*	13,2±1,49*▲	8,0±1,89▲
Койко/день в стационаре	30,1±2,13*	53,1±3,59*▲	32,0±3,51▲
Число детей в группе	13	14	32

Примечание. Различия достоверны: * – $p \leq 0,05$ между 1-й и 2-й группой; ▲ – $p \leq 0,05$ между 2-й и 3-й группой, ▼ – $p < 0,05$ между 1-й и 3-й группой.

Таблица 5. Частота осложнений вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей, получавших линезолид

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>	<i>n</i>	<i>P</i>
Ателектазы	4	0,19	6	0,21	3	0,21
Пневмоторакс	1	0,05	1	0,04	0	0
Отек легкого	4	0,19	6	0,21	3	0,21
Легочное кровотечение	0	0	0	0	1	0,07
Анемия	5	0,24	9	0,32	4	0,29
Тромбоцитопения	2	0,095	5	0,18	1	0,07
Эозинофилия	10	0,48	13	0,46	6	0,43
Бронхолегочная дисплазия	0	0	9	0,32	0	0
Сепсис	0	0	0	0	1	0,07
Количество детей в группе	21	1,0	28	1,0	14	1,0

Примечание: *n* – число детей с наличием признака, *P* – частота встречаемости признака.

со 115,7±6,14 до 81,0±4,97 г/л, во 2-й – со 130,5±6,83 до 95,8±1,45 г/л; в 3-й – со 162,8±2,77 до 96,3±8,64 г/л.

После окончания курса линезолида эозинофилия была выявлена почти у половины обследованных детей в каждой группе (у 43–48%). Количество эозинофилов у этих новорожденных составляло в среднем 13,5±1,8; 12,6±1,54, 12,8±3,0; соответственно, с колебаниями от 7 до 25%. Наибольшее увеличение количество эозинофилов отмечалось у маловесных

детей 3-й группы – 25%, против 20% у доношенных детей и 14% у детей 2-й группы. До лечения линезолидом количество эозинофилов не превышало 5%. У всех детей с эозинофилией отмечалась нормализация этого показателя крови при выздоровлении. Современные исследователи рассматривают увеличение количества эозинофилов в крови у детей в восстановительном периоде инфекционно-воспалительных заболеваний как положительный фактор,

проявление репаративной активности в отношении ткани посредством секреции широкого спектра цитокинов [15, 16].

В конце лечения линезолидом довольно редко выявлялась тромбоцитопения, которая характеризовалась снижением количества тромбоцитов до $53 - 129 \cdot 10^9/\text{л}$. Наибольшая частота этого осложнения отмечена у глубоко недоношенных детей.

Среди осложнений вентилятор-ассоциированной пневмонии довольно часто (у каждого третьего ребенка) встречался отек легкого и с такой же частотой – ателектазы (от 19 до 21%). Бронхолегочная дисплазия формировалась только у детей 2-й группы и встречалась у 31%, что связано как с незрелостью легочной ткани, так и с продолжительным рецидивирующим течением вентилятор-ассоциированной пневмонии. Крайне редко развивался пневмоторакс (по одному ребенку в 1-й и 2-й группах). Нужно отметить, что такое тяжелое осложнение, как сепсис, было диагностировано только у одного ребенка 3-й группы.

В нашем исследовании не было 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, в том числе и у

детей с продолжительной антибактериальной терапией, включавшей лечение линезолидом в течение 18–23 дней.

Заключение

Итак, госпитальная вентилятор-ассоциированная пневмония у 60% доношенных и недоношенных новорожденных, обусловленная грамположительными кокками, является моноинфекцией. Однако на 5–8-й день заболевания у большинства детей происходит вторичное инфицирование госпитальными штаммами грамотрицательных микроорганизмов, что приводит к более тяжелому и продолжительному течению и обосновывает необходимость сочетанного применения линезолида и антибиотиков широкого спектра действия. У 60% детей возбудители вентилятор-ассоциированной пневмонии были представлены различными видами стафилококков, большинство из которых обладали факторами патогенности и были метициллинрезистентными. Все выделенные штаммы грамположительных кокков – возбудителей вентилятор-ассоциированной пневмонии были чувствительны к линезолиду. Изучение клинко-микробиологической эффективности линезолида показало, что этот антибиотик был высокоэффективен при МИК < 2 мкг/мл в отношении *Staphylococcus spp*, *S. agalactiae*, *Enterococcus spp* и умеренно эффективен при МИК от ≥ 2 до ≤ 4 мкг/мл для *Enterococcus spp*.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Суханова Л.П., Бушмелева Н.Н., Сорокина З.Х. Младенческая смертность в России с позиций достоверности ее регистрации. Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». 09.01.2013. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/441/30/> Обращение 18.12.2013/ (Suhanova L.P., Bushmeleva N.N., Sorokina Z.H. Infant mortality in Russia from positions of validity of its registration. The electronic scientific journal «Social aspects of health of the population» 09.01.2013. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/441/30/>)
2. Деметтьева Г.М., Кушнарева М.В., Фролова М.И. и др. Антибактериальное лечение госпитальной пневмонии у недоношенных новорожденных детей. Вестн педиатр фармакол и нутрициол 2006; 3: 5: 38–42. (Demetyeva G.M., Kushnareva M.V., Frolova M.I. et al. Antibacterial treatment of nosocomial pneumonia in premature infants. Vestn pediatri farmakol i nutritsiol 2006; 3: 5: 38–42.)
3. Кушнарева М.В., Герасимов А.Ю., Деметтьева Г.М. и др. Варианты фармакокинетики ванкомицина у недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57: 4(1): 33-36. (Kushnareva M.V., Gerasimov A.Yu., Demetyeva G.M. et al. Types of vancomycin pharmacokinetics in preterm neonatal infants with «ventilator-associated» pneumonia. Ros vestr perinatol i pediatri 2012; 57: 4(1): 33-36.)
4. Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics – AAP – Releases New Principles for URI Antibiotics. Pediatrics 2013; 132: 1146–1154.
5. Stroll B.J. The Global Impact of Neonatal Infection. Clinics Perinatol 2006; 2: 1: 1–21.
6. Bradley J.S. Old and new antibiotics for pediatric Pneumonia. Semin Respirat Inf 2002; 17: 11: 57–64.
7. Chiappini E., Conti C., Galli L. et al. Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. Clin Ther 2010; 32: 1:66-88.
8. Weigelt J.A., Kaafarani H.M.A., Itani K.M.F. et al Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. Amer J Surgery 2005; 188: 6: 760–766.
9. Yu Z.J., Chen Z., Cheng H. et al. Recurrent linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* infection in a patient with pneumonia. Int J Infect Dis 2015; 30:1: 49–51.
10. Lyseng-Willianson K.A., Goa K.L. Linezolid in infants and children with severe Gram – positive infections. Pediat Drugs 2003; 5: 6: 419–429.
11. 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. Cochrane Library 2010; 2: 24.
12. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в КДЛ лечебно – профилактических учреждений. Приказ №535 от 22.04.1985 Министерства здравоохранения СССР. М., 1985; 126. (On the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical treatment – and-prophylactic institutions. Order №535 from 22.04.1985 of the Ministry of health of the USSR. Moscow, 1985; 126.)

13. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04. Утверждены 4 марта 2004 г.: <http://docs.cntd.ru/document/1200038583> (The definition of sensitivity of microorganisms to antibacterial preparations. Methodical instructions. МУК 4.2.1890-04. Approved March 4, 2004: <http://docs.cntd.ru/document/1200038583>)
14. Навашин С.Н., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. Справочник. М: Медицина 1982; 50–72. (Navashin S.N., Fomina I.P. Rational antibiotic therapy. Guide. Moscow: Meditsina, 1982; 50–72.)
15. Ружницкая Е.А., Виноградова Т.В., Семенов А.В. и др. Секреция цитокинов при эозинофилии у детей. Рос вест перинатол и педиат 2015; 60: 2: 29–36. (Ruzhitskaya E.A., Vinogradova T.V., Semyonov A.V. et al. Cytokine secretion in children with eosinophilia. Ros vestn perinatol i pediat 2015; 60: 2: 29–36.)
16. Melo R.C., Liu L., Xenakis J.J. et al. Eosinophil – derived cytokines in health and disease: unraveling novel mechanisms of selective secretion. Allergy 2013; 68: 3: 274–284.

Поступила 28.12.16