

UDC::616.24-002-78-06:616-022.7]-053.31:612.2.014.46

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.216-222](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.216-222)

Received: November 02, 2023

Accepted: February 07, 2024

Дослідження спектру та антибіотикочутливості мікробіоти дихальних шляхів новонароджених з інфекційними ускладненнями при тривалій штучній вентиляції легень

Левченко Богдан

Аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

Address for correspondence:

Levchenko Bohdan

E-mail: bogdanlevchenko041195@gmail.com

Анотація: визначення структури провідних мікробних колонізаторів дихальних шляхів, як потенційних збудників вентилятор-асоційованих пневмоній та їх чутливості до антибактеріальних препаратів відіграє важливу роль у виборі ефективної тактики етіотропної терапії новонароджених. За даними наукових публікацій відомо, що етіологічна структура інфекційних ускладнень, пов'язаних з проведенням тривалої респіраторної підтримки у новонароджених має певні особливості з урахуванням спектру нозокоміальних мікробних патогенів та їх чутливості до антимікробних препаратів. Ранній вік пацієнтів характеризується рядом особливостей анатомо-фізіологічних характеристик та якісного і кількісного складу мікробіоти респіраторного тракту. Для формування уявлень про визначальних збудників ВАП у новонароджених доцільним було проведення мікробіологічного дослідження видового складу мікроорганізмів, пов'язаних з даним інфекційним ускладненням, а також визначенням їх чутливості до антибіотиків, рекомендованих протоколами лікування відповідної патології. Для вивчення і вирішення даної проблеми потрібно дослідити спектр та антибіотикочутливість збудників ВАП. Проспективне дослідження проведене у 69 новонароджених з ВАП (2020 – 2023 рр.), які перебували на лікуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (ВОДКЛ) і полягало у вивченні складу мікробіоти та антибіотикочутливості.

До уваги брали умовно-патогенні мікроорганізми не притаманні даному біотопу дихальних шляхів новонароджених, у яких було діагностовано ВАП при тривалій ШВЛ. В результаті проведеного проспективного аналізу мікробіологічного дослідження мікробіоти 69 новонароджених було виділено та ідентифіковано 82 мікроорганізми – етіологічно значущих збудників ВАП. Так, за даними наших бактеріологічних досліджень у ВАІТН ВОДКЛ за 2020-2023 рр. було ізольовано та ідентифіковано 17 грампозитивних і 65 грамнегативних збудників ВАП. В результаті дослідження антибіотикочутливості збудників ВАП у новонароджених, спостерігали наступні тенденції. Встановлено низьку чутливість *Acinetobacter baumannii* до цефтазидиму, азтреонаму, іміпінему, меропенему, амоксициліну, піперациліну, левофлоксацину, ципрофлоксацину. А чутливим до амікацину гентаміцину і цефоперазону-сульбактаму. Встановлений високі показники резистентності *Pseudomonas aeruginosa* до цефтазидиму, доксицикліну, іміпінему, меропенему, гентаміцину, піперациліну, левофлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину. Найкрайшими

виявили високі показники чутливості *P. aeruginosa* до амікацину, цефоперазону-сульбактаму і тобраміцину. За результатами чутливості *K. pneumoniae* до антибіотиків було встановлено резистентність до усіх антибіотиків. Встановлений розвиток резистентності *Staphylococcus aureus* до азитроміцину, норфлуксацину, цефотаксиму, бензилпеніциліну. Найкращими виявилися показники чутливості *S. aureus* до амікацину, тетрацикліну і ванкомицину. До уваги брали умовно-патогенні мікроорганізми не притаманні даному біотипу дихальних шляхів новонароджених, у яких було діагностовано ВАП при тривалій ШВЛ. Результати дослідження свідчать про необхідність врахування даних мікробіологічного дослідження з обов'язковою ідентифікацією виділених збудників, їх мікробного навантаження в локусі інфекції, визначення їх антибіотикочутливості має вирішальне значення у виборі етіотропної лікувальної тактики новонароджених з ВАП.

Ключові слова: антибіотики, вентилятор асоційована пневмонія, інфекції пов'язані з охороною здоров'я, новонароджені, резистентність.

Вступ

Пневмонія, пов'язана з апаратною штучною вентиляцією легень (ВАП) – це серйозна інфекція, пов'язана з відділенням інтенсивної терапії (ВІТ), у пацієнтів на штучній вентиляції легень, яка зустрічається часто, оскільки більше половини призначень антибіотиків у відділенні інтенсивної терапії пов'язано з ВАП. Виникнення даної патології пов'язують різними факторами ризику, які також є визначальними для вибору відповідних діагностичних критеріїв цієї патології. Смертність від ВАП може досягати 50 %, що значно зростає у випадках антимікробної резистентності збудників ВАП. Коли діагностовано пневмонію у пацієнта на штучній вентиляції легень, слід негайно розпочати ефективну антимікробну терапію. Мікробіологічна діагностика VAP необхідна для оптимізації своєчасної терапії, оскільки ефективне раннє лікування є основоположним для отримання кращих результатів. Оптимальний підхід до відбору зразків і їх мікробіологічного тестування є суперечливим. Розуміння ролі резистентності до антимікробних препаратів у контексті ВАП має вирішальне значення в епоху постійного розвитку стійких до антимікробних препаратів клонів, які становлять нагальну загрозу глобальному здоров'ю. (Alnimr, 2023)

Вентилятор-асоційована пневмонія (ВАП) є другою за поширеністю інфекцією, пов'язаною з наданням медичної допомоги, серед пацієнтів дитячих відділень інтенсивної терапії (ВІТ). Емпірична терапія VAP становить

приблизно 50% використання антибіотиків у педіатричних відділеннях інтенсивної терапії. Патогенез у дітей недостатньо вивчений, але кілька проспективних когортних досліджень показують, що аспірація та імунодефіцит є факторами ризику. Потрібні більш послідовні та точні підходи до діагностики педіатричного VAP, щоб краще визначити причину захворюваності та смертності, патофізіологію та відповідні заходи для запобігання цьому захворюванню. (Alriyami, et al., 2022)

Найпоширенішою культурою ендотрахеальних аспіратів у тих, хто підозрювався на VAP, були грамнегативні бацили. Тривалість вентиляції та реінтубації були визначені як значущі фактори ризику VAP. Це потенційно модифіковані фактори. Позитивна культура ендотрахеальних аспіратів була пов'язана з більш тривалою потребою в респіраторній підтримці. Негативний посів ендотрахеальних аспіратів може спонукати клініцистів припинити прийом антибіотиків. (Tuteja et al., 2022).

Мета

Дослідити спектр та антибіотикочутливість мікробіоти дихальних шляхів новонароджених з інфекційними ускладненнями при тривалій ШВЛ.

Матеріали і методи

В результаті проведеного проспективного аналізу мікробіологічного дослідження мікробіоти 69 новонароджених було виділено та ідентифіковано 82 мікроорганізми – етіологічно значущих збудників ВАП. До уваги брали умовно-патогенні мікроорганізми не

притаманні даному біотипу дихальних шляхів новонароджених, у яких було діагностовано ВАП при тривалій ШВЛ.

В дослідження увійшли новонароджені в терміні гестації більше 36 тижнів, з нормальною масою тіла при народженні 2500-3999 гр. Діагноз встановлювався на основі таких критеріїв: перебування пацієнта на ШВЛ більше 48 год; клінічна картина (гіпертермія вище 38,0°C протягом 3-х днів чи гіпотермія нижче 36,0°C); ознаки дихальної недостатності 3-го ступеню важкості; аускультативно – ослаблене дихання, наявність звучних вологих хрипів чи крепітації; брадикардія; або тахікардія, результати інструментальних методів дослідження – ознаки збільшення ехогенності легеневої тканини або наявність інфільтративних вогнищ за даними УЗД; сегментарні або вогнищеві інфільтративні зміни в легенях за результатами рентгенографічного дослідження органів грудної клітини; зниження насичення гемоглобіну киснем лабораторні методи дослідження: лейкопенія, або лейкоцитоз зі зсувом формули в ліво, підвищене ШОЕ.

Критеріями виключення пацієнтів були новонароджені малі до гестаційного віку 36 тижнів, з дуже низькою (<1500 г) і екстремально низькою (<1000 г) масою тіла при народженні, з супутньою вродженою патологією легень, множинними вродженими вадами розвитку, потреба в ШВЛ менше 48 год, відсутність клінічних, лабораторних чи рентгенографічних даних.

Ми виконували забір біологічних зразків з ендотрахеальних трубок проводячи аспірацію мокроти санаційним стерильним зондом із наступним зануренням виділеного аспірату в живильне транспортне середовище та транспортуванням в бактеріологічну лабораторію.

Результати досліджень були оброблені статистично з використанням програмного забезпечення для статистичного аналізу Microsoft Excel 2016.

Результати

В результаті проведеного проспективного аналізу мікробіологічного дослідження мікробіоти 69 новонароджених було виділено та ідентифіковано 82 мікроорганізми – етіологічно значущих збудників ВАП. Так, за даними

наших бактеріологічних досліджень у ВАІТН ВОДКЛ за 2020-23 р. було відібрано та встановлено збудників ВАП з яких 17 граммпозитивні (21%) і 65 грамнегативні (79%) (рис. 1).

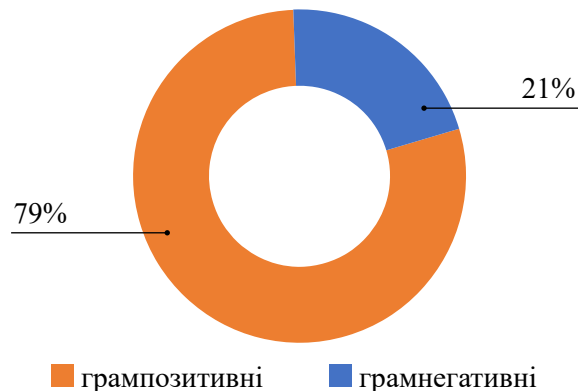


Рис. 1. Розподіл збудників за типом клітинної стінки

Серед них полірезистентні граммпозитивні (*S. aureus*), грамнегативні мікроорганізми (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*), які є проблемними збудниками інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги та віднесені до групи мікроорганізмів ESKAPE. Саме ці мікроорганізми є домінуючими і належать до «пріоритетних збудників» за ВООЗ щодо необхідності пошуку нових антибактеріальних засобів.

Проаналізувавши дані було виявлено домінуючих збудників ВАП, а саме: *K. pneumoniae* (n=20), *S. aureus* (n=16), *P. aureus* (n=11), *A. baumannii* (n=8) та ін. (рис. 2).

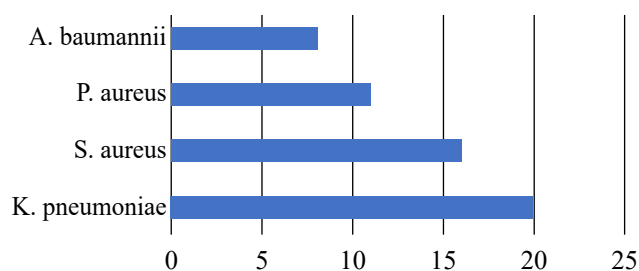


Рис. 2. Якісний та кількісний склад збудників

Провідні мікроорганізми були представлені в монокультурі 38 (69 %) та у складі мікробних асоціацій 17 (31 %) (рис. 3).

Виявлений на основі результатів цього дослідження видовий склад провідних збудників ВАП у новонароджених, які потребували

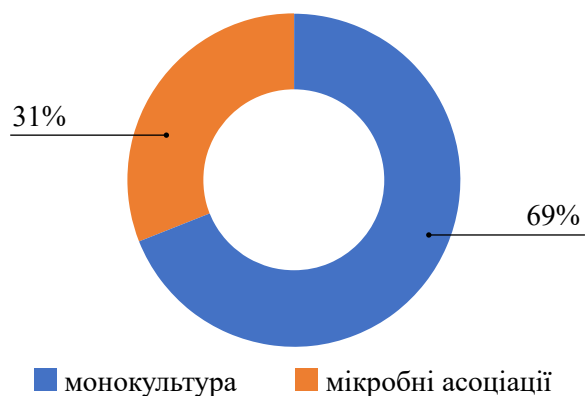


Рис. 3. Розподіл збудників в залежності від виявлення мікробних компонентів у зразку

ШВЛ, засвідчив колонізацію грампозитивними та грамнегативними бактеріями дихальних шляхів новонароджених.

В результаті дослідження антибіотикочутливості збудників ВАП у новонароджених, спостерігали наступні тенденції. Встановлено низьку чутливість *Acinetobacter baumannii* до цефтазидиму, азтреонаму, імipінему, меропенему, амоксициліну, піперациліну, левофлоксацину, ципрофлоксацину. Частка резистентних штамів *A. baumannii* до фторхінолонів була в межах 37,5% – 87,5%. Більше того, 87,5% ацінетобактерій проявляли фенотипові знаки резистентності до антибіотиків тетрациклінового ряду. Частка а штамів *A. baumannii*, чутливих до амікацину, складала 87,5%, до тобраміцину – 25,0%, а до гентаміцину – 37,5% ізолятів (рис. 4).

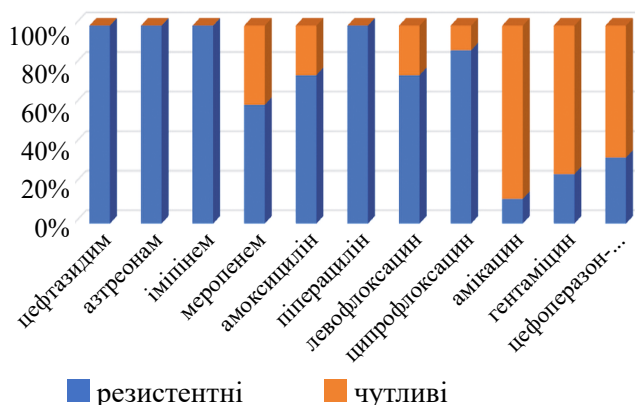


Рис. 4. Чутливість до антибіотиків клінічних штамів *A. baumannii* (n=8)

Встановлений високі показники резистентності *Pseudomonas aeruginosa* до цефтазидиму, доксицикліну, імipінему, меропенему,

гентаміцину, піперациліну, левофлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину. Результатами дослідження визначено низьку ефективність усіх β-лактамів, фторхінолонів та тетрациклінів щодо роду *Pseudomonas*. Найкращими виявилися результати дослідження чутливості *P. aeruginosa* до амікацину, цефоперазону-сульбактаму і тобраміцину.

За результатами чутливості *K. pneumoniae* до антибіотиків було встановлено резистентність до усіх антибіотиків (рис. 5).

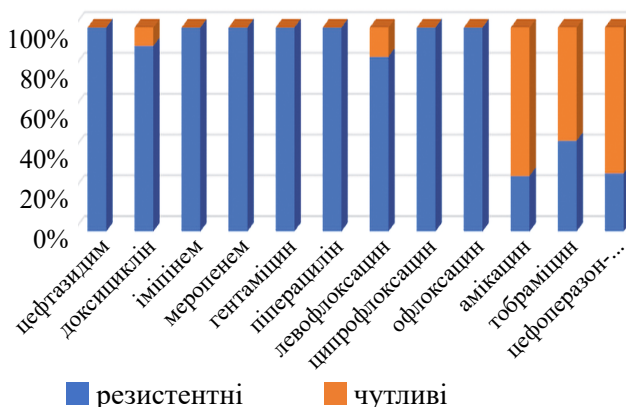


Рис. 5. Чутливість до антибіотиків клінічних штамів *P. aeruginosa* (n=11)

Встановлено загальний рівень резистентності серед *Klebsiella* spp. до усіх β-лактамів та фторхінолонів. Найкращим результатом з мінімальними показниками чутливості *K. pneumoniae* до антибіотиків виявився рівень чутливості до амікацину (рис. 6).

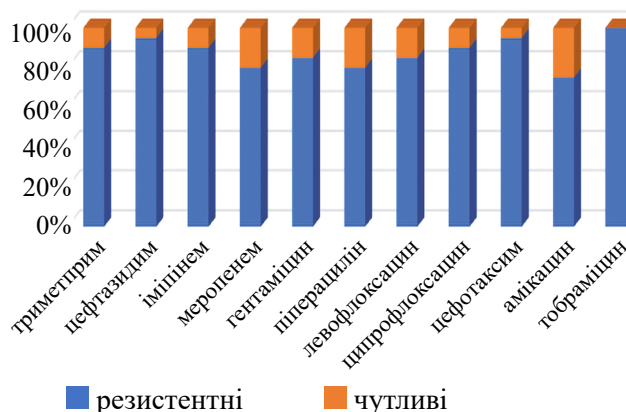


Рис. 6. Чутливість до антибіотиків клінічних штамів *K. pneumoniae* (n=20)

Встановлений розвиток резистентності *Staphylococcus aureus* до азитроміцину, нор-

флораксацину, цефотаксиму, бензилпеніциліну. Виявлено більшість *S. aureus* резистентних до усіх карбапенемів, пеніцилінів та цефалоспоринов. Поряд з цим стійкість до макролідів та фторхінолонів сягала 100,0%. Найбільшою ефективністю щодо *S. aureus* володів амікацин 62,5%. В ході дослідження відсоток чутливих ізолятів *S. aureus* до ванкоміцину становив 37,5%, а до тетрацикліну – 31,3% (рис. 7).

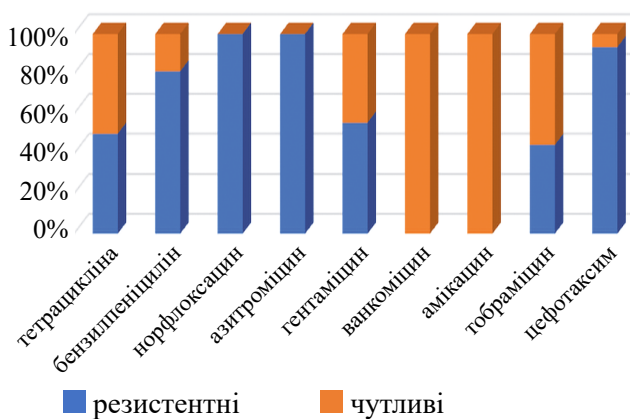


Рис. 7. Чутливість до антибіотиків клінічних штамів *S. aureus* (n=16)

Обговорення

Необхідно відзначити, що отримані дані співставні з результатами інших дослідників. Відомо, що ВАП, є поширеною та потенційно смертельною проблемою серед новонароджених з штучною вентиляцією у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених. Вченими встановлено домінуючу роль грамнегативних мікроорганізмів як збудників ВАП у відділеннях інтенсивної терапії, що демонструють загальне зниження чутливості до більшості антибіотиків. Проте, до кінця не дослідженими залишаються епідеміологічні особливості їхнього поширення. (Rangelova et al., 2022 ; Дмитрієв et al., 2022; Wang et al., 2021)

Враховуючи широке використання антибіотиків широкого спектру дії у відділеннях інтенсивної терапії, поява мультирезистентних збудників вже є серйозною проблемою в усьому світі, і в останні роки вона була в центрі уваги досліджень. Таким чином, раннє виявлення новонароджених із мультирезистентними збудниками є дуже важливим не лише для

швидкого призначення ефективної терапії для оптимізації результатів, але й для уникнення непотрібного використання антибіотиків широкого спектру дії. (Hsu et al., 2021; Wang et al., 2020)

Штами *S. aureus* з стійкістю до антибіотиків придбали гени стійкості до метициліну, ванкоміцину. Зафіксовано високий рівень мультирезистентності *E. coli*, *K. pneumonia*, *Acinetobacter spp.* та *P. aeruginosa*, які продукують β-лактамази, карбапенемази розширеного спектру та мають підвищений рівень стійкості до аміноглікозидів та фторхінолонів. Потрібні майбутні дослідження, щоб зрозуміти вплив мультирезистентних грамнегативних інфекції на неонатальну захворюваність і смертність, а дослідження сучасних і нових методів антибіотикотерапії повинні зосереджуватися на фармакокінетиці таких агентів серед новонароджених. (Wang et al., 2020; Flannery et al., 2022)

Висновки

Результати дослідження свідчать про необхідність врахування даних мікробіологічного дослідження з обов'язковою ідентифікацією виділених збудників, їх мікробного навантаження в локусі інфекції, визначення їх антибіотикочутливості, що має вирішальне значення у виборі етіотропної лікувальної тактики новонароджених з ВАП.

Умовно-патогенні мікроорганізми *S. aureus* (19 %) та грамнегативні бактерії *K. pneumoniae* (24 %), *P. aeruginosa* (13 %), *A. baumannii* (10 %), які колонізують дихальні шляхи новонароджених та поосідають чільне місце в етіологічній структурі збудників ВАП у новонароджених з тривалою ШВЛ, характеризуються поліантибіотикорезистентністю, що супроводжується обмеженням арсеналу антибіотиків для ефективної терапії, зокрема, зберігаючи чутливість до аміноглікозидного препарату широкого спектру дії амікацину *S. aureus* (56 %), *K. pneumoniae* (25 %), *P. aeruginosa* (73 %), *A. baumannii* (87 %).

Фінансування

Це дослідження немає джерела фінансування.

Конфлікт інтересів

Автор не має жодного конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Автор прочитав та схвалив остаточний варіант рукопису та погодився опублікувати цей рукопис.

ORCID ID і внесок автора

[0000-0003-1036-3908](https://orcid.org/0000-0003-1036-3908) (A, B, C, D, E, F)

Levchenko Bohdan

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

Alnimr, A. (2023). Antimicrobial Resistance in Ventilator-Associated Pneumonia: Predictive Microbiology and Evidence-Based Therapy. *Infectious diseases and therapy*, 12(6), 1527–1552. <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00820-2>

Alriyami, A., Kiger, J. R., & Hooven, T. A. (2022). Ventilator-Associated Pneumonia in the Neonatal Intensive Care Unit. *NeoReviews*, 23(7), e448–e461. <https://doi.org/10.1542/neo.23-7-e448>

Flannery, D. D., Chiotos, K., Gerber, J. S., & Puopolo, K. M. (2022). Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management. *Pediatric research*, 91(2), 380–391. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01745-7>

Hsu, J. F., Chu, S. M., Wang, H. C., Liao, C. C., Lai, M. Y., Huang, H. R., Chiang, M. C., Fu, R. H., & Tsai, M. H. (2021). Multidrug-Resistant Healthcare-Associated Infections in Neonates with Severe Respiratory Failure and the Impacts of Inappropriate Initial Antibiotic Therap. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(4), 459. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040459>

Rangelova, V. R., Raycheva, R. D., Kevorkyan, A. K., Krasteva, M. B., & Kalchev, Y. I. (2022). Ventilator-Associated Pneumonia in Neonates Admitted to a Tertiary Care NICU in Bulgaria. *Frontiers in pediatrics*, 10, 909217. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.909217>

Tuteja, A., Pournami, F., Nandakumar, A., Prabhakar, J., & Jain, N. (2022). Endotracheal Aspirate and Ventilator-Associated Pneumonia in Neonates: Revisiting an Age-Old Debate. *Indian journal of pediatrics*, 89(12), 1202–1208. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04142-y>

Wang, H. C., Liao, C. C., Chu, S. M., Lai, M. Y., Huang, H. R., Chiang, M. C., Fu, R. H., Hsu, J. F., & Tsai, M. H. (2020). Impacts of Multidrug-Resistant Pathogens and Inappropriate Initial Antibiotic Therapy on the Outcomes of Neonates with Ventilator-Associated Pneumonia. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(11), 760. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110760>

Wang, H. C., Tsai, M. H., Chu, S. M., Liao, C. C., Lai, M. Y., Huang, H. R., Chiang, M. C., Fu, R. H., & Hsu, J. F. (2021). Clinical characteristics and outcomes of neonates with polymicrobial ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *BMC infectious diseases*, 21(1), 965. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06673-9>

Дмитрієв, Д. В., Назарчук, О.А., Левченко, Б.І., & Багнюк, Н.А. (2022) До характеристики етіологічної структури та антибіотикочутливості збудників інфекційних ускладнень органів дихання у новонароджених після штучної вентиляції легень. *Pain, Anaesthesia and Intensive Care* 4(97), 34–40. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.4\(97\).2021.248394](https://doi.org/10.25284/2519-2078.4(97).2021.248394)

Study of the spectrum and antibiotic sensitivity of the respiratory tract microbiota of newborns with infectious complications during long-term mechanical lung ventilation

Levchenko Bohdan

PhD student of Department of anesthesiology and intensive care, National Pirogov Memorial Medical University

Address for correspondence:

Levchenko Bohdan

E-mail: bogdanlevchenko041195@gmail.com

Abstract: *determining the structure of leading microbial colonizers of the respiratory tract as potential causative agents of ventilator-associated pneumonia and their sensitivity to antibacterial drugs plays an important role in choosing effective tactics for etiologic therapy of newborns. According to the data of scientific publications, the etiological structure of infectious complications associated with long-term respiratory support in newborns is known to have certain features. The spectrum of nosocomial microbial pathogens and their sensitivity to antimicrobial drugs are among them. The patients of early age are characterized by a number of peculiarities of anatomical and physiological characteristics and the qualitative and quantitative composition of the microbiota of the respiratory tract. In order to form ideas about the determining causative agents of VAP in newborns, it was advisable to conduct a microbiological study of the species composition of microorganisms associated with this infectious complication, as well as to determine their sensitivity to antibiotics recommended by the management protocols of the corresponding pathology. To study and solve this problem, it is necessary to study the spectrum and antibiotic sensitivity of the causative agents of VAP. A prospective study was conducted in 69 newborns with VAP (2020 – 2023), who were treated in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of the Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital (VRCCH) and consisted in studying the composition of the microbiota and antibiotic sensitivity. We took into account opportunistic microorganisms that are not characteristic of this biotope of the respiratory tract of newborns who were diagnosed with VAP during long-term mechanical ventilation. As a result of the prospective analysis of the microbiological study of the microbiota of 69 newborns, 82 microorganisms – etiologically significant pathogens of VAP – were isolated and identified. Thus, according to the data of our bacteriological studies, 17 Gram-positive and 65 Gram-negative pathogens of VAP were isolated and identified in NICU VRCCH for 2020-2023. As a result of the study of antibiotic sensitivity of VAP pathogens in newborns, the following trends were observed. Low sensitivity of *Acinetobacter baumannii* to ceftazidime, aztreonam, imipinem, meropenem, amoxicillin, piperacillin, levofloxacin, ciprofloxacin was established. And sensitive to amikacin, gentamicin and cefoperazone-sulbactam. High rates of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to ceftazidime, doxycycline, imipinem, meropenem, gentamicin, piperacillin, levofloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin were established. The best indicators of sensitivity of *P. aeruginosa* to amikacin, cefoperazone-sulbactam and tobramycin were found. According to the results of the sensitivity of *K. pneumoniae* to antibiotics, resistance to all antibiotics was established. The development of resistance of *Staphylococcus aureus* to azithromycin, norfloxacin, cefotaxime, benzylpenicillin has been established. The indicators of *S. aureus* sensitivity to amikacin, tetracycline and vancomycin turned out to be the best. We took into account opportunistic microorganisms that are not typical for this biotype of the airways of newborns who were diagnosed with VAP during long-term mechanical ventilation. The results of the study indicate the need to take into account the data of a microbiological study with the mandatory identification of isolated pathogens, their microbial load at the site of infection, determining their antibiotic sensitivity is of crucial importance in the selection of etiologic treatment tactics for newborns with VAP.*

Keywords: [Anti-Bacterial Agents](#), [Cross Infection](#), [Infant](#), [Drug Resistance](#), [Pneumonia](#), [Ventilator](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).