

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ И БИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА

С. Гордийчук,

Е. Храмова, доктор медицинских наук

Тюменский государственный медицинский университет

E-mail: vasilkovatn@rambler.ru

Изменение биоценоза кишечника у новорожденных на фоне антибактериальной терапии (увеличение количества вирулентных госпитальных штаммов) является фактором риска возникновения внутрибольничных инфекций. Рационализация антибактериальной терапии (т.е. снижение потребления антибиотиков) способствует уменьшению частоты нарушений биоценоза кишечника у новорожденных.

Ключевые слова: внутрибольничные инфекции, новорожденные, биоценоз кишечника, микробиологический мониторинг.

Проблема внутрибольничных инфекций (ВБИ) в последние годы приобрела исключительно большое значение для всех стран мира. Бурные темпы роста лечебных учреждений, создание крупных больничных комплексов, в которых концентрируется большое число пациентов с иммунодефицитными состояниями, создание новых видов сложного медицинского оборудования, стерилизация которого сопряжена с большими трудностями, применение новейших препаратов, обладающих иммунодепрессивными свойствами, искусственное подавление иммунитета при пересадке органов и тканей — эти, а также многие другие факторы усиливают угрозу распространения инфекций среди пациентов и персонала лечебных учреждений.

Факты, приводимые зарубежными и отечественными исследователями, позволяют утверждать, что ВБИ возникают по меньшей мере у 5–12% больных, поступающих в лечебные учреждения. Так, в США ежегодно регистрируется до 2 млн случаев заболевания в стационарах, в Германии — 500–700 тыс., что составляет примерно 1% населения этих стран. В США из ≥120 тыс. больных, зараженных ВБИ, погибают около 25% и, по оценкам экспертов, ВБИ представляют собой основную причину летальных исходов [1].

В России, как и в других развитых странах, от ВБИ страдают не менее 5–10% госпитализируемых. По данным выборочных исследований российских эпидемиологов, в стране ежегодно заболевают ВБИ около 2,5 млн пациентов и 320 тыс. медицинских работников. Пациенты с ВБИ находятся в стационаре в 2–3 раза дольше, чем аналогичные пациенты без признаков инфекции. В среднем на 10 дней задерживается их выписка, в 3–4 раза возрастает стоимость лечения и в 5–7 раз — риск летального исхода. Экономический ущерб, причиняемый ВБИ, значителен: в России эта цифра, по экспертным оценкам, составляет 5–10 млрд руб. в год (для сравнения: ежегодный экономический ущерб от ВБИ в Европе — примерно 7 млрд евро, в США — 6–10 млрд долларов) [2, 3].

Большинство исследований ВБИ посвящено взрослым и гораздо меньше — детям. В 60-х годах XX столетия уровень ВБИ у детей, по данным зарубежных педиатрических клиник,

составлял от 2,8 до 6,5%, а в конце 80-х годов — 6,0% [4]. По данным Национального комитета по проблеме нозокомиальных инфекций США (NNIS), их частота в настоящее время в педиатрических отделениях реанимации и интенсивной терапии колеблется от 6 до 12%, а общая смертность от нозокомиальных инфекций в педиатрической популяции — 11% [5].

Регистрация ВБИ у новорожденных ведется в России с середины 70-х годов XX века. Большие достижения в области неонатологии и реаниматологии открыли возможность выхаживания глубоконедоношенных детей и новорожденных с серьезными проблемами при рождении, и в то же время с этим обстоятельством связано повышение и без того высокого риска возникновения ВБИ у новорожденных.

Новорожденные, характеризующиеся несовершенством иммунного статуса, — категория пациентов, наиболее уязвимая с точки зрения развития инфекционного процесса. Общеизвестно, что чрезмерное и нерациональное использование антибактериальных средств (АБС) в стационаре ведет к колонизации преимущественно кишечника полирезистентной условно-патогенной и патогенной микрофлорой. Изменение биоценоза кишечника у новорожденных на фоне применения АБС — увеличение количества условно-патогенных энтеробактерий (УПЭ) и неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) — является предвестником снижения биологической безопасности в отделении и фактором риска возникновения ВБИ, что увеличивает сроки пребывания пациентов в стационаре.

Ключевая роль в решении этой проблемы принадлежит обеспечению биологической безопасности медицинской помощи новорожденным на всех ее этапах, включая и отделения 2-го этапа выхаживания — отделения патологии новорожденных (ОПН). Главная цель системы биологической безопасности в ОПН — максимальное снижение угрозы активации механизмов формирования и распространения госпитальных штаммов с высокой полирезистентностью к АБС, для чего требуется стабильность процессов, отвечающих за биологическую безопасность пациентов ОПН. Необходим мониторинг этих процессов, вернее сказать, индикаторов, характеризующих их стабильность [6].

Основу мониторинга биологической безопасности медицинских услуг составляет слежение за микрофлорой кишечника новорожденных в момент госпитализации и в период их пребывания в ОПН. Если структура микрофлоры и уровень ее резистентности к АБС остаются такими же, как и при поступлении в стационар, то процессы, обеспечивающие биологическую безопасность, стабильны. Если дети во время лечения колонизируются резидентными штаммами с высокой полирезистентностью к АБС, то часть процессов, обеспечивающих биологическую безопасность, находятся в неконтролируемом состоянии и подлежат корректирующим действиям. Для определения резистентности выделенных штаммов бактерий к АБС применяются наборы индикаторных АБС; следующие сеансы мониторинга позволяют оценить результативность принятых мер и создают условия для непрерывного повышения качества медицинских услуг и их биологической безопасности [6, 7].

Начало нашему исследованию положил мониторинг биологической безопасности медицинских услуг, проведенный специалистами Тюменского научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора в ОПН Областной клинической больницы №2 Тюмени в конце 2006 г. Проводилось бактериологическое исследование мазков со слизистой зева и прямой кишки у новорожденных, а также смывов с рук персонала, предметов ухода и

объектов окружающей среды. Было установлено, что катетеры глубоких линий, длительно находившиеся в центральных венах пациентов ОПН, контаминированы энтерококками, резистентными к абсолютному большинству АБС. Кроме того, обнаружилось, что лечебно-диагностический процесс медицинской помощи в ОПН характеризовался нарушением биоценоза кишечника, по сути «вымыванием» из желудочно-кишечного тракта детей уличных штаммов и их замещением резидентной для данного отделения микрофлорой; у всех идентифицированных штаммов микробов была повышена устойчивость к абсолютному большинству АБС; было показано, что чем продолжительнее курс лечения, тем сильнее проявлялись эти тенденции. По результатам данного мониторинга были разработаны внутрибольничные протоколы антибактериальной терапии в ОПН (с учетом особенностей иммунного статуса новорожденных), и в настоящее время ведется мониторинг их результативности.

Нашими задачами являлись: анализ влияния применения АБС на биологическую безопасность медицинских услуг в ОПН; изучение спектра используемых АБС; анализ изменения микробиоценоза кишечника новорожденных детей на фоне приема АБС (по результатам бактериологических посевов со слизистой прямой кишки при поступлении и на фоне лечения в ОПН); анализ продолжительности лечения в ОПН в зависимости от факта назначения АБС и пребывания в анестезиолого-реанимационном отделении (АРО) новорожденных в период 2007–2012 гг.

С учетом путей госпитализации в ОПН были выделены 3 группы новорожденных: 1-я – поступившие из отделения реанимации новорожденных (n=456); 2-я – поступившие непосредственно из родильного дома (n=1156); 3-я – поступившие с педиатрического участка (n=1762). Проанализированы объемы и структура потребляемых АБС, соотношение потребления стартовых и резервных антибиотиков и результаты микробиологического исследования материалов со слизистой прямой кишки у новорожденных в ОПН за 6 лет (2007–2012).

При анализе полученных данных было установлено, что в 2007 г. практически все новорожденные (98,7%), поступившие в ОПН из АРО новорожденных, получали АБС. Дети же, поступившие в отделение с педиатрического участка или из родильного дома, АБС получали примерно в 2 раза реже (в 43% случаев). Во всех случаях предпочтение отдавалось ингибиторзащищенным пенициллинам (ампициллин/сульбактам) – 62% случаев, цефалоспорином III поколения (цефотаксим) – 17,2%; реже использовались пенициллины (5,9%). Резервные антибиотики – ингибиторзащищенные цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам), аминогликозиды (гентамицин, амикацин, тобрамицин, нетилмицин), карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем), антисинегнойные цефалоспорины III–IV поколений (цефтазидим, цефепим), гликопептиды (ванкомицин) – назначали в 12,4% случаев.

После внедрения в 2008 г. в ОПН внутрибольничных протоколов антибактериальной терапии было отмечено сокращение потребления АБС. В 2012 г. новорожденные, поступившие в ОПН из АРО новорожденных, получали АБС в 93,9% случаев, а поступившие с педиатрического участка или из родильного дома – в 20,7% случаев. За изученный период отмечено снижение использования как стартовых АБС (в 1,2 раза), так и резервных (в 1,7 раза). Предпочтения в выборе антибактериальной терапии в 2012 г. распределились следующим образом: увеличилась доля ингибиторзащищенных пенициллинов до 92,1%; сократилось потребление: цефалоспоринов III поколения – до 4,6%, пенициллинов – в 1,3 раза (до 4,5%), ре-

зервных антибиотиков – в 1,7 раза (до 7,3%). В 2012 г. по сравнению с 2007 г. в ОПН постепенно сократилось назначение антисинегнойных цефалоспоринов (в 1,3 раза), амикацина (в 2,8 раза), а такие резервные АБС, как котримоксазол, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, назначали только по жизненным показаниям.

При анализе биоценоза кишечника новорожденных в 2007 г. установлено, что при поступлении в ОПН доля нормальной микрофлоры (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*) составляла 63,5%, а доля госпитальных штаммов (*E. faecium*, *E. durans*, УПЭ и НГОБ – клебсиеллы, синегнойная палочка, эшерихии, протей) – 36,5%; на фоне применения АБС на 8-е сутки пребывания в ОПН доля нормальной микрофлоры (*St. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*) снижалась в 1,3 раза (с 63,5 до 48,8%), а доля госпитальных штаммов увеличивалась в 1,4 раза (с 36,5 до 51,2%). Таким образом, до 2008 г. соотношение нормальной микрофлоры и патогенной на 8-е сутки пребывания в отделении составляло примерно 1:1 (соответственно 48,8 и 51,2%).

В 2012 г. на 8-е сутки пребывания в стационаре отмечено снижение подавления нормальной микрофлоры по сравнению с 1-ми сутками (с 80,4 до 70,3%) и сокращение роста патогенных микроорганизмов во время лечения до 29,7% (с 51,2% в 2007 г.). Соотношение нормальной микрофлоры и патогенной на 8-е сутки пребывания в отделении в 2012 г. уже составило 2,4:1.

При этом отмечена тенденция к уменьшению и индекса полирезистентности как у нормальной микрофлоры кишечника новорожденных во время лечения в ОПН (с 40,5% в 2007 г. до 30,3% в 2012 г.), так и у госпитальных штаммов (с 67,7% в 2007 г. до 40,2% в 2012 г.).

В результате исследования выявлено, что основным источником госпитальных штаммов являлись пациенты, госпитализируемые в ОПН из отделения реанимации новорожденных. С помощью еженедельного микробиологического мониторинга биологической безопасности лечебно-диагностического процесса, реализуемого в АРО новорожденных, удалось существенно снизить угрозу развития у пациентов дисбактериоза кишечника. В результате у пациентов, поступающих из АРО новорожденных в ОПН, доля нормальной микрофлоры, состоящей из ассоциации *St. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*, за 2007–2012 гг. увеличилась с 42 до 64%, а доля условно-патогенных бактерий, таких как *E. faecium*, *E. durans*, УПЭ и НГОБ, сократилась с 58 до 36%. Опираясь на результаты мониторинга, удалось существенно снизить активность механизмов формирования и распространения в отделении штаммов, обладающих высоким индексом резистентности к 10 индикаторным АБС. В результате индекс резистентности всех микробов, обнаруженных в кале детей, поступающих из АРО новорожденных в ОПН, снизился, в том числе у нормальной микрофлоры – с 41 до 28%, а у условно-патогенной – с 75 до 53%.

Необходимо отметить, что в ответ на повышение уровня биологической безопасности, в том числе благодаря рационализации антибактериальной терапии, отмечено сокращение среднего койко-дня: в 2007 г. средняя продолжительность пребывания в АРО новорожденных составила 8,9 дня, а в 2012 г. – 5,9 дня (снижение минимальных и максимальных значений – соответственно с 6,4 до 2,3 дня и с 14,8 до 10,2 дня). Параллельно с сокращением среднего койко-дня в АРО новорожденных отмечено уменьшение этого показателя и у детей, поступивших из АРО в ОПН: с 26,4 дня в 2007 г. до 19,9 дня в 2012 г. (снижение минимальных и максимальных значений – соответственно с 20,6 до 15,5 дня и с 35,3 до 25,6 дня).

При анализе историй болезни детей, поступавших с педиатрического участка и получавших АБС, установлено: снижение приема АБС в целом по отделению достигнуто благодаря рациональному подходу к их назначению преимущественно данной группе детей – 65% случаев в 2007 г. против 25% случаев в 2012 г. Вариабельность назначения АБС в 2007 г. составила от 65 до 20%, а в 2012 г. – от 25 до 11%, что свидетельствует об отработанности алгоритма антибактериальной терапии за 6 лет. На фоне рационализации антибактериальной терапии в ОПН наблюдалось сокращение средних сроков пребывания новорожденных в стационаре (с 10,5 койко-дня в 2007 г. до 8,2 койко-дня в 2012 г.), что снижает риск развития ВБИ и дает значительный экономический эффект: уменьшение затрат на 300 тыс. руб. в год.

Данные исследования позволяют сделать следующие выводы:

- длительное и не всегда обоснованное лечение с эмпирическим назначением АБС приводит к селекции вирулентных госпитальных штаммов и увеличению частоты ВБИ; при этом не только снижается эффективность лечения, но и изменяется нормальная микрофлора кишечника;
- после внедрения внутрибольничных протоколов антибактериальной терапии в ОПН снизилась частота назначения АБС;
- снижение приема АБС уменьшило частоту нарушения биоценоза кишечника у новорожденных;
- рационализация антибактериальной терапии способствовала повышению биологической безопасности медицинских услуг в ОПН;
- повышение уровня биологической безопасности медицинских услуг ведет к снижению сроков пребывания пациентов в ОПН и сокращению экономических затрат.

Литература

1. Профилактика внутрибольничных инфекций (ВБИ). URL: www.Epidemiolog.ru.
2. Проект «Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» / Рук-во по инфекционному контролю в стационаре / Официальный сайт журнала «Инфекционный контроль».
3. Коршунова Г.С. Эпидемиологическая ситуация по внутрибольничным инфекциям в РФ в 1997–2001 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002; 6: 22–4.
4. Абаев Ю.К. Госпитальная инфекция у новорожденных // Детская хирургия. – 2006; 5: 36–41.
5. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей / СПб: Элби-СПб, 2010.
6. Корначев А.С., Баринев А.Л., Ребещенко А.П. и др. Мониторинг угроз заноса, формирования и распространения штаммов микрофлоры с высокой полирезистентностью к антибиотикам в отделениях патологии новорожденных // Вопр. практ. педиатрии. – 2010; 5 (4): 22–31.
7. Гордийчук С.Н., Храмова Е.Б. Мониторинг биологической безопасности медицинских услуг в отделении патологии новорожденных: результаты и перспективы // Медицинская наука и образование Урала. – 2014; 1: 79–82.

ANTIBACTERIAL THERAPY IN NEWBORN INFANTS AND INTESTINAL BIOCECENOSIS

S. Gordiychuk; E. Khranova, MD

Tyumen State Medical University

An antibacterial therapy-induced change in neonatal intestinal biocenosis (a larger number of virulent hospital strains) is a risk factor of nosocomial infections.

Rationalizing antibacterial therapy (reduced use of antibiotics) promotes the lower incidence of neonatal intestinal biocenotic disorders.

Key words: nosocomial infections, newborn infants, intestinal biocenosis, microbiological monitoring