

**МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСШАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ имени И. К. АХУНБАЕВА
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА**

Диссертационный совет Д 14.22.654

На правах рукописи
УДК 616.24-002-053.31(043.3)

НАСИРДИНОВ ФАРХАД РАФИКОВИЧ

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ВЕНТИЛЯТОР -АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ
ПЕРВЫХ 2-Х МЕСЯЦЕВ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

БИШКЕК – 2023

Работа выполнена на кафедре педиатрии специальности «педиатрия» медицинского факультета КРСУ им. Б. Н. Ельцина на базе ГДКБ СМП и ГПЦ города Бишкек.

Научный руководитель: **Боконбаева Сырга Джоомартовна**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой педиатрии Кыргызско-
Российского Славянского университета им.
Б. Н. Ельцина

Официальные оппоненты: **Алексеев Владимир Петрович**
доктор медицинских наук, профессор,
проректор по административной и лечебной
работе Международной высшей школы
медицины

Шукурова Венера Кожоновна
кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой педиатрии с курсом
детской анестезиологии и реанимации
Кыргызского государственного медицинского
института переподготовки и повышения
квалификации им. С. Б. Даниярова

Ведущая организация: Ташкентская медицинская академия (100007, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, 2)


Защита состоится 26 июня 2023 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.22.654 по защите диссертации на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Международной высшей школе медицины, Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева и Национальном центре охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по адресу: 720054, г. Бишкек, ул. Итергельпо, 1ф, в конференц - зале. Ссылка доступа к видеоконференции защиты диссертации: <https://vc.vak.kg/b/142-bfw-jbt-k7a>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Международной высшей школы медицины (720054, г. Бишкек, ул. Итергельпо, 1 ф), Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Национального центра охраны материнства и детства Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720038, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 190) и на сайте [http:// www.vak.kg](http://www.vak.kg)

Автореферат разослан 23 мая 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

 А. О. Атыканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В неонатологических реанимационных отделениях одной из наиболее тяжелых внутрибольничных инфекций являются вентилятор-ассоциированные пневмонии (ВАП). Однако в настоящее время не существует общепринятого “золотого стандарта” диагностики ВАП. Верификация заболевания у новорожденных детей затруднена и лечение, зачастую, проводится эмпирически, методом «проб и ошибок» с развитием антибиотикорезистентности этиотропных патогенов. [Н. Н. Володин с соавт., 2019; Н. П. Шабалов, 2020]. Важно изучение этиоструктуры заболевания и её изменчивости в динамике заболевания для оценки чувствительности пневмотропных патогенов к антибиотикотерапии, приемлемой в неонатологической практике.

С переходом Кыргызской Республики критерии всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) живорожденности возросла актуальность изучения ВАП у недоношенных детей, которые в нашей стране ещё не проводились.

В современных условиях одним из передовых разделов науки является рискология, решающая фундаментальные вопросы профилактической медицины. Сохраняет актуальность изучения ранговой значимости факторов риска возникновения ВАП для прогнозирования развития и проведения адресно направленных профилактических мероприятий [С. Д. Боконбаева с соавт., 2019; P. L. Lee, 2017].

Необходимо совершенствование микробиологического метода сбора биоматериала у новорожденных так как традиционный метод инвазивен и травматичен. Кроме того, микроорганизмы, колонизирующие на внутренней поверхности эндотрахеальной трубки в виде биопленки, могут нивелировать точность диагностики этиологически значимых возбудителей, способствовать развитию контаминационных ВАП и являться существенным фактором риска осложнений [П. И. Миронов, 2014; O. P. Frota, 2014].

Представляет определенную значимость унификация клинических методов исследования с комплексной оценкой тяжести ВАП по шкале оценки реакции AVPU/АГБО и шкале ком Глазго.

В генезе развития ВАП у новорожденных детей актуален мониторинг медиаторов воспаления и изучение иммунного статуса для оценки качества лечения, прогнозирования тяжести и исхода заболевания. Все вышеизложенное обусловило цели и задачи проведенного исследования.

Все вышеизложенное обусловило цели и задачи проведенного исследования.

Связь темы диссертации с крупными научными программами (проектами) и основными научно-исследовательскими работами. Тема инициативная.

Цель исследования. Выявить ранговую значимость факторов риска развития, этиопатогенетические и клинико-лабораторные особенности вентилятор-ассоциированных пневмоний у новорожденных детей и младенцев для усовершенствования лечебно-диагностических и прогностических мероприятий.

Задачи исследования:

1. Определить медико-биологические и социальные факторы риска с оценкой их ранговой значимости в развитии ВАП у новорожденных детей и младенцев

2. Изучить особенности этиоструктуры ВАП и её изменчивость в динамике развития заболевания с определением чувствительности пневмотропных патогенов к антибиотикам, используемых в неонатологической практике.

3. Выявить клинико-лабораторные особенности ВАП у доношенных и недоношенных детей, с определением роли иммунного статуса и медиаторов воспаления в развитии, течении и исходе заболевания.

4. Усовершенствовать алгоритмы лечебно-диагностических и прогностических мероприятий при ВАП у новорожденных детей и младенцев.

Научная новизна полученных результатов:

1. Определен доказательный комплекс медико-биологических и социальных факторов риска развития ВАП у новорожденных детей и младенцев. В ранговой значимости факторов риска реализации ВАП у новорожденных детей наиболее высоко доказательными являлись: угроза прерывания (OR=3,09), патология околоплодных вод (OR=3,05) и оперативные роды (OR=2,85).

2. Получены новые данные об этиологической структуре ВАП у доношенных и недоношенных новорожденных детей. У доношенных детей с ВАП чаще отмечается высев грамотрицательной флоры над грамположительной (52,60% против 33,47%, $p < 0,05$), причем у недоношенных детей это соотношение еще более выражено (54,98% против 28,17%, $p < 0,01$). Грамотрицательная флора представлена преимущественно *Pseudomonas aeruginosa* (31,28%), *Acinitobacter* (24,67%), *Escherichia coli* (13,22%).

Выявлена изменчивость этиоструктуры пневмопатогенов в динамике заболевания и в зависимости от срока пребывания на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). С увеличением длительности ИВЛ повышается высев нозокомиальной инфекции, специфичной для отделения реанимации новорожденных (ОРН). В структуре грамотрицательной микрофлоры в динамике болезни возрастает частота высева *Pseudomonas aeruginosa* (с 17,65% до 30,00%), *Acinitobacter* (с 18,82% до 26,36%), а также достоверное увеличение частоты высева *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* и *Klebsiella Pneumonia*. Их

максимальная антибиотикорезистентность (соответственно 86%, 92%, 76,8% и 71,4%) позволило их отнести к полирезистентным микроорганизмам.

3. Клинической особенностью ВАП у недоношенных детей является ранняя манифестация заболевания с преобладанием крайней степени тяжести пневмонии, с наличием признаков, опасных для жизни ребенка и атипичными клиническими проявлениями, ведущими к неблагоприятному исходу заболевания.

4. Впервые установлено, что по динамике показателей медиаторов воспаления и иммунологического статуса можно прогнозировать течение, тяжесть и исход ВАП у новорожденных детей. Для недоношенных детей характерна гиперпродукция провоспалительных цитокинов с дисбалансом гуморального звена иммунитета.

Практическая значимость полученных результатов:

1. Ранжированные предикторы и клинико-лабораторные критерии тяжести заболевания позволяют выделить группу риска развития ВАП у детей, расширяют возможности профилактических мероприятий, прогнозирование тяжести и исхода заболевания.

2. Разработанная методика стерильного забора трахеального аспирата с применением вакуум-аспиратора позволяет получить достоверный результат бактериологического исследования и достоверно снижает риск контаминации (с 64,6% до 35,4%).

3. Установленная этиоструктура ВАП с результатом чувствительности пневмопатогенов к антибиотикам служит ориентиром в выборе стартовой антибиотикотерапии у детей с ВАП, что позволяет корректировать первый этап эмпирической антибиотикотерапии.

4. Разработанная таблица «Критерии диагностики ВАП у доношенных и недоношенных новорожденных и младенцев» расширяет возможности своевременной диагностики и оценки тяжести и исхода заболевания.

Экономическая значимость полученных результатов. Внедрение и рекомендаций для практического здравоохранения, вытекающих из результатов нашего исследования, будет способствовать медико-экономической эффективности за счет снижения заболеваемости новорожденных и младенцев.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Возникновение ВАП определяется морфофункциональной незрелостью органов и систем, особенно у недоношенных детей, обуславливающих высокую вероятность осложнений болезни, тяжесть клинического течения и исхода внутрибольничного инфицирования.

2. Предикторами ВАП является комплекс медико-биологических и социальных факторов риска, с более высокой ранговой значимостью у недоношенных детей.

3. Особенностью этиоструктуры ВАП у новорожденных детей и младенцев является преобладание грамотрицательной флоры с ростом их частоты и вирулентности в зависимости от длительности пребывания на ИВЛ.

4. Основными критериями диагностики тяжести заболевания являются клинико-лабораторные расстройства, наиболее выраженные у недоношенных детей. Прогностически неблагоприятными являются высокие показатели и рост в динамике маркеров воспалительного процесса с дисфункцией гуморального звена иммунитета.

Личный вклад соискателя. В ходе выполнения работы автором лично проводилась организация исследования, сбор материала для динамического клинического и бактериологического исследования, забор проб крови для гематологического и иммунологического исследования. Самостоятельно производился расчёт ранговой значимости по специальным формулам, а также статистическая обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследований, а также подготовка рукописей к публикациям.

Апробация результатов исследования. Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании кафедры педиатрии КРСУ им. Б. Н. Ельцина, кафедры пропедевтики детских болезней и кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии КГМА имени И. К. Ахунбаева от 30 июня 2022 г, протокол №1.

Основные положения работы доложены и обсуждены на: Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования» (Кыргызстан, Бишкек, 2021); Международной научно-практической конференции «Современная медицина, новые подходы и актуальные исследования» (Кыргызстан, г. Жалал-Абад, 2021); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины и высшего медицинского образования» (Кыргызстан, г. Бишкек, 2022); Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки и образования» (Москва, 2022) Научной конференции студентов и молодых ученых «Проблемы и вызовы фундаментальной и клинической медицины в XXI веке» (Кыргызстан, Бишкек, 2019, 2021, 2022).

Внедрение результатов исследования. Результаты данного исследования внедрены в практику ГДКБ СМП и ГПЦ города Бишкек. По теме диссертации получен Патент КР №2227 от 30 октября 2020 года.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 6 в изданиях, рекомендованных НАК ПКР, 4 в зарубежных изданиях, индексируемых системой РИНЦ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 134 страницах компьютерного набора, шрифтом Times New Roman, кириллица (шрифт 14, интервал 1,5) на русском языке. Диссертация состоит из введения, главы обзор литературы, главы материал и методы исследования и главы собственных

исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и сокращений. Материалы исследования изложены на 134 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 53 таблицами и 17 рисунками. Указатель литературы включает 54 работ русскоязычных и 110 зарубежных авторов.

ОСНОВНЫЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследования, представлены цель и задачи, научная новизна, практическая значимость и основные положения диссертации, выносимые на защиту.

Глава 1. Обзор литературы. Имеются многочисленные исследования, посвященные нозокоминьальному госпитальному инфицированию новорожденных детей. Особое внимание уделяется изучению этиоструктуры и факторам риска развития ВАП у детей. Указывают на различное сроки реализации ВАП в пределах от 48 до 72 часов. Исследователи едины во мнении, что особую группу риска развития внутрибольничного инфицирования с последующим развитием ВАП представляют недоношенные дети. Однако, крайне мало информации о факторах риска развития ВАП у недоношенных детей. А в представленных работах только перечисляются факторы риска без их ранжирования, что не может отразить всю ситуацию рисков. Ещё не достаточно определены региональные особенности этиоструктуры ВАП у новорожденных детей и их изменчивость в динамике развития заболевания. Не достаточно сведений о клиничко-лабораторных особенностях неонатальных ВАП, роли медиаторов воспаления и иммунного статуса в генезе развития, прогнозе и исходе заболевания. Необходимо дальнейшее изучение роли провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии системной воспалительной реакции у доношенных и недоношенных детей с ВАП, обуславливающих тяжесть течения и исход заболевания.

Глава 2. Материал и методы исследования.

Данная работа основана на результатах обследования 181 ребенка первых двух месяцев жизни с 2018 по 2022 годы, объединённых в одну возрастную группу, рекомендованному в карманном справочнике второе издание всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2013) которая адаптирована (Кыргызстан, 2017).

Объект исследования: основную группу составили 139 детей с ВАП, разделенных на две подгруппы: доношенных – 64, недоношенных – 75 детей. Контрольную группу составили 42 новорожденных с пневмонией без ИВЛ.

Методы исследования:

1. Клиничко-анамнестическое исследование проведено на основе разработанной анкеты, состоящей из 23 пунктов.

2. Контроль витальных функций осуществлялась прикроватными мониторами «Mindray- imec10», EDAN 60.

3. Респираторная поддержка новорожденных детей проводилась: аппаратами ИВЛ «Savina - 300», «Babylog 8000 plus», «SLE-2000», «AEONMED VG 70».

4. Клиническое обследование проводилось общепринятыми физикальными методами с соблюдением стандартных условий термоадаптации

для доношенных и недоношенных новорожденных детей. Степень недоношенности определялась по предложенной классификации ВОЗ по массе тела ребенка при рождении и срокам гестации. Тяжесть состояния ребенка оценивалась по Карманному справочнику «Оказание стационарной помощи детям» (ВОЗ). Тяжелую степень ДН при пневмонии так же оценивалась по карманному справочнику (больше 3-х признаков из 7). Клинические критерии тяжести дыхательной недостаточности оценивали по Шабалову Н. П. [2011]. Для оценки тяжести заболевания применена педиатрическая шкала оценки реакции AVPU/АГБО и модифицированная для младенцев шкала ком Глазго.

5. Лабораторные исследования проводились в сертифицированных лабораториях г. Бишкек на базе МУНЦБИ КГМА им. И.К.Ахунбаева, лаборатории «АкваЛаб», лабораториях ГДКБ СМП и в ЦГСЭН проводились бактериологическое исследование.

- При иммунологических исследованиях использовались тест- наборы, ИФА проводился на оборудовании MR-96A Mindray (Китай).

- Молекулярно-генетические исследования проведены ПЦР с помощью тест систем АО «ВекторБест», Россия. Выделение ДНК проводили с помощью тест набора «РеалБест ДНК-экспресс». В качестве материала для исследования использовались соскоб клеток из носовой и ротовой полости ребенка и сыворотка крови.

- Диагностика инфекций, характерных для перинатального периода, выполнена ИФА с определением IgM и IgG ВПГ-1/ВПГ-2, ЦМВ, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*,

- Микробиологические исследования. В контрольной группе обследован мазок из ротоглотки с определением чувствительности к антибиотикам. Основные исследования трахеального аспират (ТА) проведены модифицированным нами стерильным вакуумным сборником без извлечения ЭТТ. Преимущество способа: простота выполнения процедуры, не требующей премедикации, неинвазивность, физиологичность, отсутствие травматизации, возможность использования для недоношенных детей и экономичность. (рисунок 2.1).

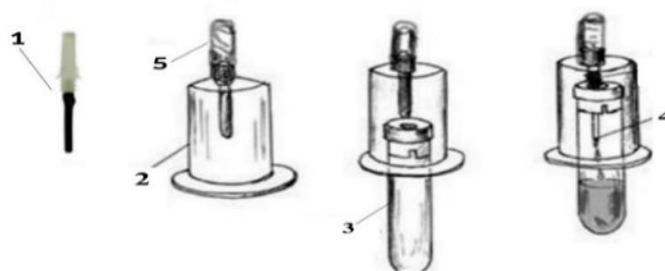


Рисунок 2.1 - Способ стерильного забора мокроты из эндотрахеальной трубки у детей с ВАП. 1 – Люер-адаптер, 2 – держатель, 3 – вакуумная пробирка (вакутайнер), 4 – игла, 5 – пластмассовый конец.

6. Статистический анализ данных выполнялся с использованием программ «SPSS 16». Ранжирование факторов риска реализации ВАП определялась с помощью методов доказательной медицины (Кельмансон А. И., 2004).

Глава 3. Результаты собственных исследований.

3.1. Факторы риска реализации ВАП у новорожденных и младенцев.

При изучении и ранжировании комплекса экологических предикторов установлены наиболее высоко доказательные медико-биологические и социальные риск-факторы реализации заболевания. (табл. 3.1.1).

Таблица 3.1.1 - Ранговая значимость факторов риска развития ВАП у детей

Фактор риска	Se	Sp	PV+	PV-	J	OR
Угроза прерывания	48%	76%	70%	55%	0,61	3,09
Патология о/п вод	52%	73%	78%	46%	0,60	3,05
Оперативные роды	46%	76%	70%	55%	0,60	2,85
Медицинские аборт	48%	73%	76%	44%	0,57	2,62
Болезни ДС	46%	73%	76%	67%	0,57	2,47
Преэклампсия	41%	76%	75%	42%	0,52	2,38
Патологические ОПВ	22%	89%	70%	49%	0,53	2,38
Асфиксия в родах	58%	63%	64%	56%	0,60	2,36
Среднее образование	44%	73%	75%	42%	0,55	2,21
Длительный ИГинтервал	68%	52%	71%	47%	0,68	2,16
Болезни МВС	37%	76%	20%	46%	0,53	1,91
3 и более родов матери	61%	54%	70%	43%	0,61	1,85
Мужской пол ребенка	57%	54%	69%	41%	0,57	1,63
3 и более беременностей матери	65%	50%	70%	40%	0,62	1,58
Домохозяйки	92%	9%	64%	40%	0,62	1,21
Матери старше 35 лет	26%	76%	66%	36%	0,5	1,16

3.2. Этиоструктура ВАП у новорожденных и младенцев. В группе больных ВАП преобладает ($p < 0,001$) высев грамотрицательной, а в контрольной - грамположительной флоры. Не выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) в высеве грамотрицательной и грамположительной флоры между доношенными и недоношенными больными (рисунок 3.2.1).

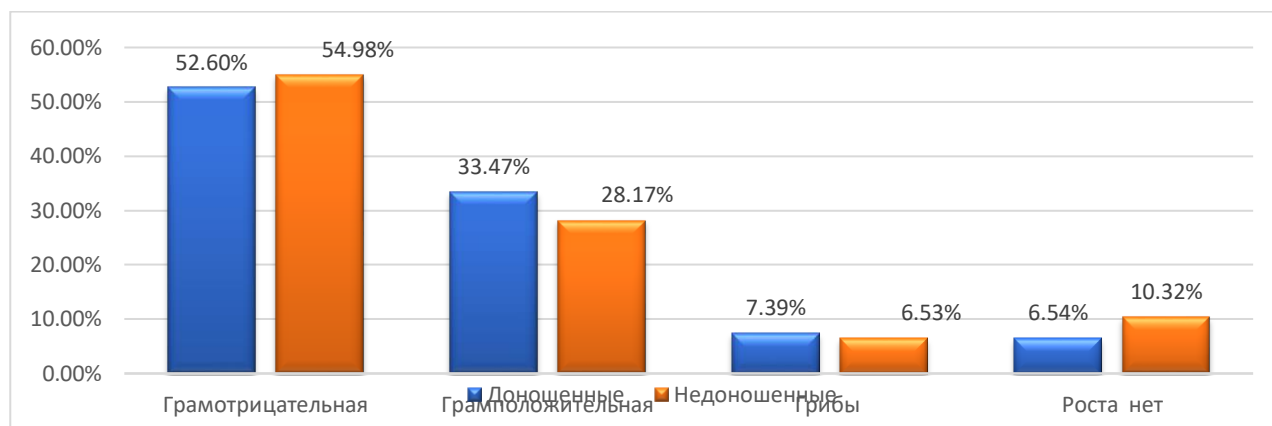


Рисунок 3.2.1 - Этиоструктура пневмоний у доношенных и недоношенных детей с ВАП.

Изменчивость этиоструктуры ВАП изучена в 3 этапа в зависимости от времени пребывания больных на ИВЛ: в первые 24 часа, через 48-72 часов, более 72 часов. В динамике отмечается ростом грамотрицательной и снижение грамположительной микрофлоры (рисунок 3.2.2).

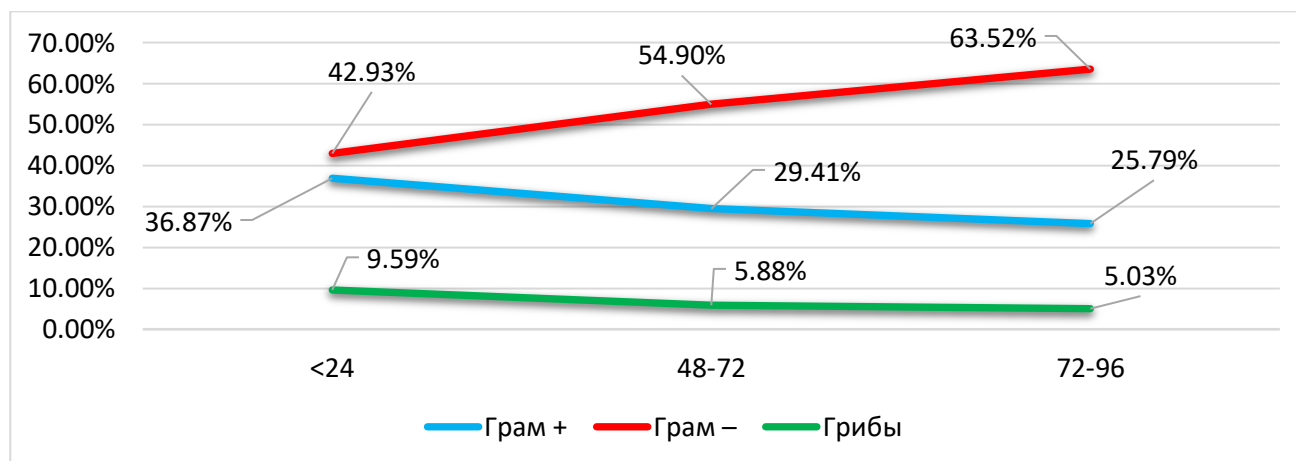


Рисунок 3.2.2 - Этиоструктуры ВАП в зависимости от длительности ИВЛ.

Из грамотрицательной флоры в этиоструктуре преобладает *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* с достоверным ($p < 0,001$) ростом в динамике заболевания. Далее следуют *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* ($p < 0,01$) и *Klebsiella Pneumonia* ($p < 0,05$).

Иная динамика высевок грамположительной флоры. Отмечается стабильное снижение ($p < 0,05$) высева как стрептококков, так и стафилококков ($p < 0,01$) (рисунок 3.2.3).

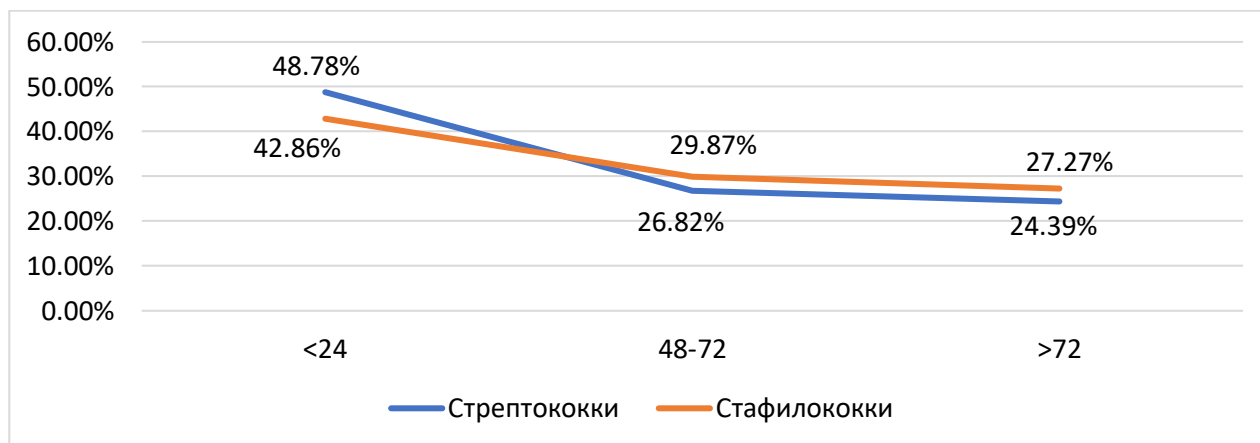


Рисунок 3.2.3 - Динамика грамположительной флоры.

Изучение штаммового состава положительной микрофлоры выявляет полиморфизм штаммов и изменение их соотношений в динамике заболевания. Так, на 1-ом этапе из стрептококков преобладает высев штамма *Streptococcus viridans* ($p < 0,01$). *Streptococcus pneumoniae* высеивается единичных случаях на всех этапах исследования. Стафилококковая флора чаще представлена штаммом *Staphylococcus aureus*, который в динамике резко идёт на спад. В динамике высева *Staphylococcus epidermidis* повышается в 2, 3 раз ($p < 0,01$), а *Staphylococcus aureus* – снижается.

Грамотрицательная микрофлора высокорезистентна практически ко всем пенициллинам и цефалоспорином. Высокая чувствительность сохраняется к моксифлоксацину (94,73%), амикацину (65,38%), карбопинемам (59,1 – 61,84%), линезолиду (60,0%).

При изучении фенотипического профиля резистентности у 68 штаммов грамотрицательной флоры установлено, что доминантными, циркулирующими в отделении ОРИТ, являются *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, далее - *Klebsiella pneumoniae* и *E.coli*, с высокой антибиотикорезистентностью (соответственно: 86%, 92%, 76,8% и 71,4%), что позволило их отнести к полирезистентным микроорганизмам.

Антибиотикорезистентность грамположительной микрофлоры выявлена практически ко всем широко применяемым в неонатологии антибиотикам. Высокая чувствительность сохраняется к амикацину (67,50%), клиндамицину (69,69%) и ванкомицину (90,0%).

При изучении фенотипического профиля резистентности у 95 новорожденных выделено 87 штаммов грамположительной флоры. Из стафилококков лидируют *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, реже - *Staph. Haemolyticus*. Из стрептококков лидирует *Str. viridans*.

Метициллин-резистентные штаммы *Staph. aureus* (MRSA) выявлен у 26,4%, к *Staph. epidermidis* (MRSE) – у 24,1% штаммов. MRSE штаммы проявляли себя резистентными по отношению ко многим антибиотикам: пенициллинам, защищенным пенициллинам, цефалоспорином IV поколения и карбапенемам. Однако выявленная их чувствительность (MSSA, MSSE от 10,0% до 11,5%) к основным группам антибиотиков оставляет больше возможностей для проведения адекватной терапии.

Методом ИФА изучен спектр иммуноглобулинов к специфичной флоре перинатального периода детей. Всего методом ИФА обследовано 145 больных детей. Выявляются в большинстве случаев Ig G к ЦМВ (43,52%) и ВПГ (42,59%). Ig M выявляются в единичных случаях к ЦМВ (2,8%). Роль микоплазм и хламидий не существенна.

Атипичная пневмопатогенная флора изучена ПЦР у 116 больных детей.

Получены единичные положительные результаты у детей основной группы на ВПГ 1-го и 2-го типов (10,81%), ЦМВ и хламидии (5,40%). В большинстве случаев результат отрицательный (78,38%) результат. Отрицательные ПЦР исследования в ранние сроки заболевания, до репликации вирусов, требуют изменений алгоритма диагностики на раннем этапе. Комплексные исследования: ИФА и ПЦР не выявили существенную роль микоплазм и хламидий в развитии пневмоний у новорожденных детей.

3.3. Клинические особенности ВАП у новорожденных и младенцев.

Больные дети с ВАП поступают в стационар в 1-е дни жизни, без амбулаторного обследования и лечения. Недоношенные дети с ВАП на 1 сутки дольше находились в реанимации и на ИВЛ. Отмечена высокая летальность как доношенных, так и недоношенных детей (50,0% против 53,33%). У больных детей с ВАП чаще отмечается сопутствующие заболевания: сепсис ($p < 0,001$), ВПР ($p < 0,01$) и анемия ($p < 0,05$). Жалобы матерей доношенных детей типичны, манифестны и полиморфны. У недоношенных детей жалобы матерей малочисленны и более атипичны. Чаще отмечают появление пены изо рта, сонливость, вялость и апноэ (рисунок 3.3.1).

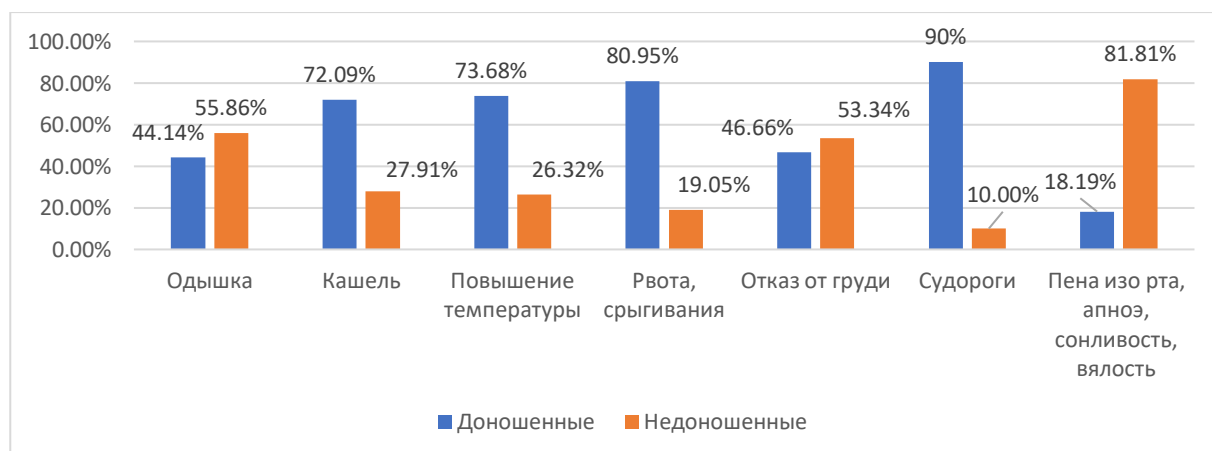


Рисунок 3.3.1 - Жалобы матерей доношенных и недоношенных детей с ВАП.

У доношенных детей тяжелая и крайне тяжелая пневмония отмечаются практически в равных соотношениях ($p>0,05$). А в группе недоношенных детей выявляется достоверное преобладание ($p<0,01$) больных с крайне тяжелой степенью пневмонии (табл. 3.3.1).

Таблица 3.3.1 - Степень тяжести пневмонии у исследованных групп

Группа	Доношенные		Недоношенные	
Степень	n	%	n	%
Тяжелая	29	45,32	21	28,0
Крайне тяжелая	35	54,69	54	72,0**
Итого	64	100	75	100

Примечание: n – число больных; ** - $p<0,01$.

При сравнительном анализе тяжести заболевания установлено, что неотложные признаки имеются в равных соотношениях у обеих основных групп детей ($p>0,05$). У недоношенных детей чаще выявляется тяжелая степень ДН по КС, ниже ($p<0,01$) оценка по шкале Глазго. Следует отметить, что 8 детей имеют оценку по шкале АГБО – А (активны), в ясном сознании по шкале ком Глазго и сатурацию более 92%. На ИВЛ они взяты по хирургическим показаниям (табл. 3.3.2).

Таблица 3.3.2 - Клиническая тяжесть ВАП у доношенных и недоношенных детей с ВАП

Группа	Доношенные	Недоношенные
1. Неотложные признаки	57 (89,06%)	74 (98,66%)
2. Тяжелая степень ДН:	53 (82,81%)	61 (81,33%)
3. Оценка реакции по шкале АГБО		
- А активное	7 (10,94%)	1 (1,33%)
- Г реагирует на голос	9 (14,06%)	9 (12,0%)
- Б реагирует на боль	23 (35,94%)	31 (41,33%)
- О без сознания	25 (39,06%)	34 (45,34%)
4. Оценка степени комы Глазго		
- 15 баллов — сознание ясное	7 (10,94%)	1 (1,33%)
- 11-14 баллов оглушение	10 (15,63%)	11 (14,67%)
- 9 – 10 баллов — сопор	20 (31,25%)	14 (18,66%)
- 7 – 4 баллов — кома	27 (42,19%)	49 (65,33%)**
5. Сатурация	75 (100%)	
> 92%		1 (1,33%)
< 92 %		50 (66,67%)*
< 80%		24 (32,0%)
Итого	64 (100%)	

Примечание: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$.

На обзорных рентгенограммах органов грудной клетки в первые сутки в обеих группах выявлены: усиление легочного рисунка с обеих сторон, не структурность, расширенность и деформация корней легких, очаги инфильтрации. Преобладают ($p < 0,001$) двусторонние очаговые пневмоний как в группе доношенных, так и в группе недоношенных больных практически в равных соотношениях ($p > 0,05$). В динамике при длительном нахождении на ИВЛ увеличиваются очаги инфильтрации сливного характера (рисунок 3.3.2).

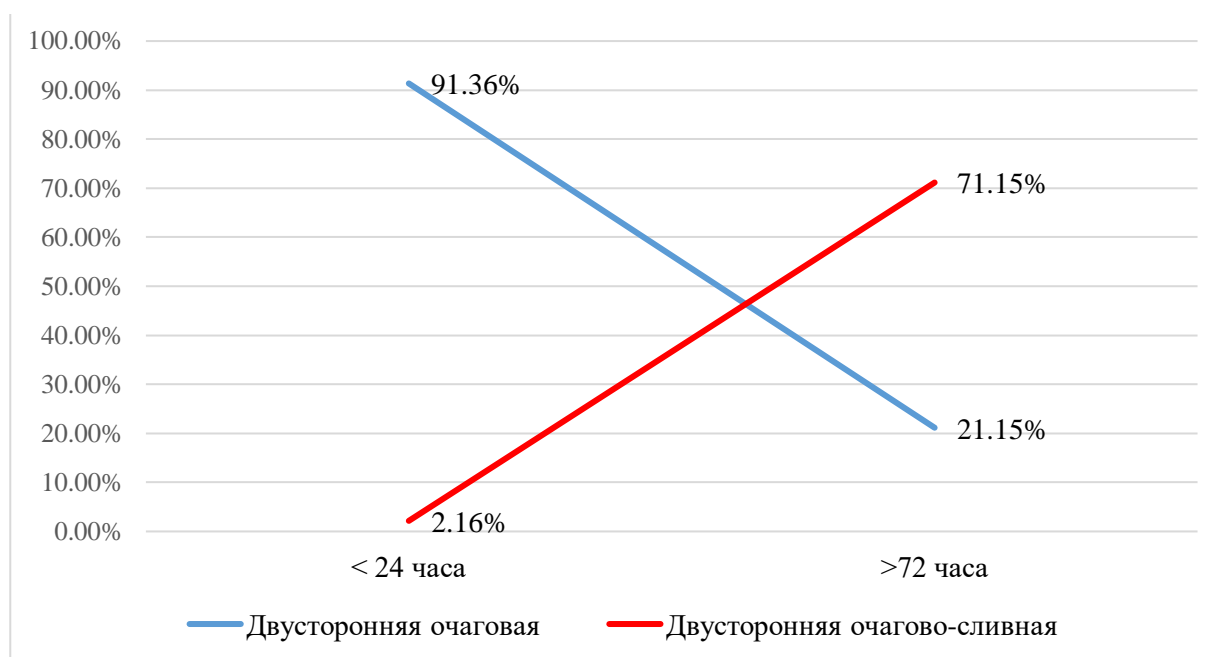


Рисунок 3.2.2 - Рентгенологическая картина в динамике.

При изучении маркеров воспалительного процесса установлено значительное повышение в крови больных новорожденных детей С-реактивного белка, более выраженное у недоношенных детей (29,05 против 23,68). У больных с летальным исходом в динамике показатель СРБ достоверно нарастает как у доношенных (с $18,35 \pm 1,15$ до $28,62 \pm 1,78$, $p < 0,05$), так и недоношенных детей (с $28,62 \pm 1,78$ до $42,67 \pm 2,98$ $p < 0,01$). Противоположная динамика СРБ у выздоровевших больных: идет достоверное динамическое снижение как у доношенных (с $27,34 \pm 1,67$ до $6,75 \pm 1,12$, $p < 0,001$), так и у недоношенных больных (с $29,51 \pm 1,87$ до $8,42 \pm 1,26$ $p < 0,001$) (рисунок 3.3.3).

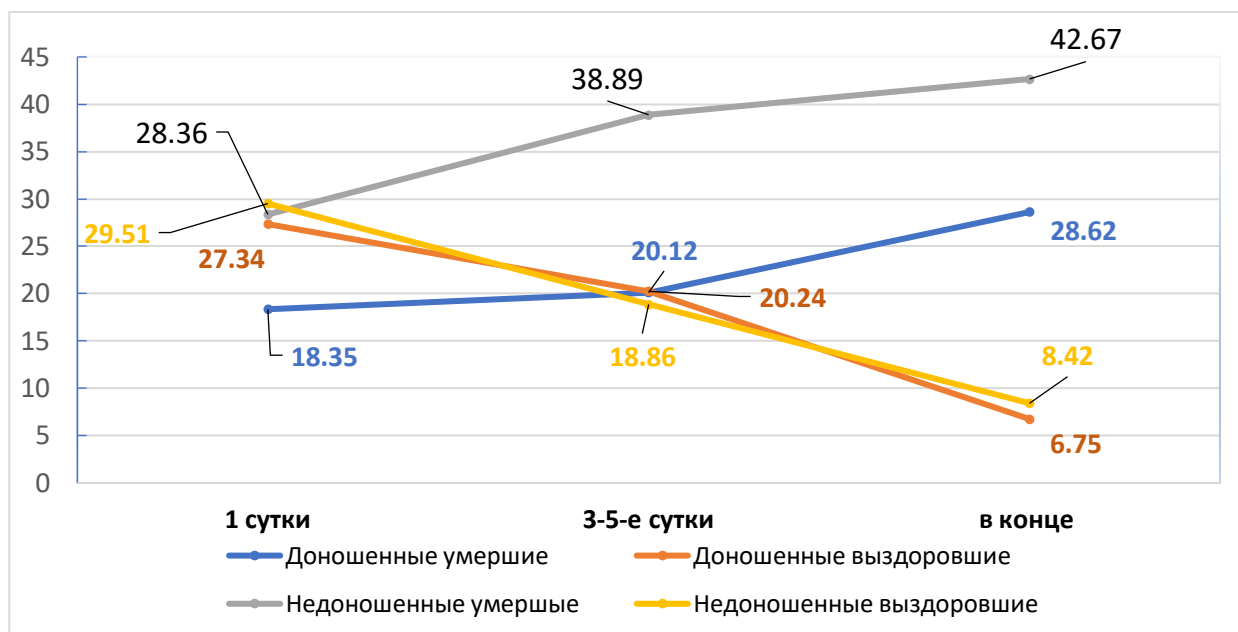


Рисунок 3.3.3 - Динамика С-реактивного белка у больных детей.

Изучение уровня прокальцитонина (ПКТ) в крови больных детей показывает его повышение как у доношенных (5,01, так и в большей степени (8,45, $p < 0,05$) у недоношенных больных. У умерших доношенных и недоношенных больных показатель ПКТ к концу достоверно нарастает (с 5,32 до 10,49, $p < 0,01$ и с 12,25 до 20,39 $< 0,05$). В группе выздоровевших динамика противоположная: ПКТ к выздоровлению снижается до нормальных физиологических показателей. (рисунок 3.3.4).

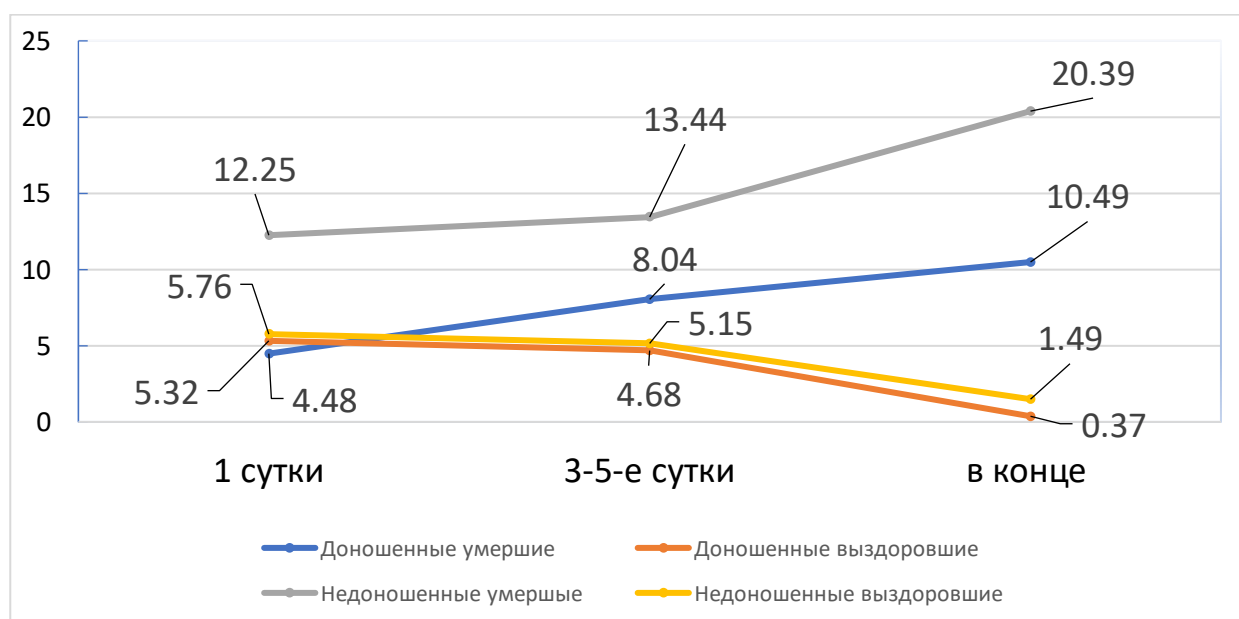


Рисунок 3.3.4 - Динамика прокальцитонина у больных детей.

При изучении иммунологического статуса больных выявлено резкое увеличение провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ФНО. Однако уровень ИЛ-10, подавляющего продукцию всех провоспалительных цитокинов, значимо повышен ($p<0,01$) только у доношенных больных детей (табл.3.3.3).

Таблица 3.3.3 - Показатели провоспалительного и противовоспалительного цитокина

Группа	Доношенные	Недоношенные	Контроль	Норма
Провоспалительные цитокины				
ИЛ-6	78,20±23,84	65,64 ±14,87	51,6±15,18*	0-10 пг/мл
ФНО	37,56±29,87	34,23±3,74	9,08±0,98	0-6пг/мл
Противовоспалительные цитокины				
ИЛ-10	61,20±15,5**	45,07±17,54*	36,38±8,61	0-31пг/мл

Примечание: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$;

Не выявлено значительной стимуляции гуморального звена иммунитета как у доношенных, так и недоношенных детей (табл.3.3.4).

Таблица 3.3.4 - Показатели гуморального звена иммунитета

Иммуноглобулины				
Группа	Доношенные	Недоношенные	Контроль	Норма
Ig A	1,96±0,24	2,21±0,64	2,72±0,18	0,7-4,0 г/л
IgM	3,02±1,12	2,82±0,14	3,09±0,04	0,4-2,4 г/л
IgG	22,51±0,91	22,35±2,79	23,05±0,88	7-16 г/л
Ig E	14,4±2,94	21,98±3,57	26,9±5,14*	15 МЕ/мл

Прогностически неблагоприятными признаками являлись высокие показатели и рост в динамике маркеров воспалительного процесса. Гиперпродукция СРБ, ПКТ и провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ТНФ при умеренном росте противовоспалительного цитокина ИЛ-10 лежит в основе развития каскадной системной воспалительной реакции вплоть до инфекционно-токсического шока, сепсиса и полиорганной недостаточности, более выраженной у недоношенных новорожденных. Также была выявлена диспропорция в показателях, свидетельствующих о дисфункции гуморального звена иммунитета при ВАП у новорожденных детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. В ранговой значимости факторов риска реализации у больных ВАП детей наиболее доказательными являлись: патологическое течение беременности в виде угрозы прерывания ($OR=3,09$), патологии о/п вод ($OR=3,05$) и оперативные роды ($OR=2,85$).

2. Особенностью этиоструктуры ВАП у детей первых двух месяцев жизни является достоверное преобладание грамотрицательной микробной флоры. Выявлена изменчивость этиоструктуры и вирулентности пневмопатогенной флоры в зависимости от срока пребывания на ИВЛ. Установлены различия антибиотикорезистентности пневмотропных патогенов в зависимости от этиоструктуры ВАП.

3. Клинической особенностью ВАП у больных детей является ранняя манифестация заболевания с преобладанием ($p < 0,01$) крайне тяжелой степени пневмонии, наличием признаков, опасных для жизни ребенка. У недоношенных детей отмечается атипичность клинических проявлений, длительное пребывание на ИВЛ и в ОРН, более низкие показатели оценки по АГБО, Глазго, предрасполагающих к неблагоприятному исходу.

4. С увеличением сроков нахождения больных на ИВЛ наблюдается распространение воспалительного процесса с ростом частоты очагово-сливных пневмоний на фоне снижения очаговых пневмоний ($p < 0,001$). У больных ВАП отмечаются высокие показатели маркеров воспалительного процесса. По динамике показателей медиаторов воспаления можно прогнозировать течение, тяжесть и исход ВАП.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. На уровне первичного звена здравоохранения предлагаются следующие профилактические мероприятия:

1.1. Формирование группы матерей с высоко доказательными ранжированными факторами риска развития ВАП у их детей: это матери с осложнённым акушерским анамнезом, экстремально коротким интергенетическим интервалом, урогенитальной заболеваемостью, патологией течения беременности и родов, низким социальным статусом.

1.2. Детям ниже 36 недель гестации разработать индивидуальную лечебно-профилактическую программу с акцентом на активный патронаж и профилактику преморбидных заболеваний, имеющих высокую ранговую значимость в риске развития ВАП: ВПР дыхательной системы, Врождённый порок сердца.

2. На уровне вторичного звена здравоохранения при госпитализации детей предлагаются следующие мероприятия:

2.1. Изучение этиоструктуры заболевания проводить 3-х этапным мониторингом: в первые 24 часа, через 48 часов и через 72 часа нахождения на ИВЛ.

2.2. Тяжесть заболевания и прогноз ВАП следует оценивать мониторингом динамики уровней медиаторов воспаления: ПКТ и CR- белок.

3. С учетом высокой резистентности пневмотропных патогенов к рутинной антибактериальной терапии в условиях реанимации в лечении следует начинать с антибиотиков резерва и применять дезэскалационный метод антибиотикотерапии.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. **Насирдинов, Ф. Р.** Сравнение методов диагностики вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей. [Текст] / Ф. Р. Насирдинов, С. Дж. Боконбаева, Г. А. Джанабилова // Вестник КРСУ. – Бишкек, 2021. - Том 21, №1. – С. 53 – 57. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44838918>

2. **Насирдинов, Ф. Р.** Современное состояние проблемы вентилятор–ассоциированных пневмоний [Текст] / Ф. Р. Насирдинов, С. Дж. Боконбаева, Г. А. Джанабилова // Вестник КРСУ. – Бишкек, 2021. - Том 21, №5. – С. 59 – 62. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46182263>

3. **Какеева, А. А.** Этиологическая структура внебольничных пневмоний у детей раннего возраста [Текст] / А. А. Какеева, С. Дж. Боконбаева, Г. А. Джанабилова, Ф.Р. Насирдинов // Современные проблемы науки и образования. – Москва, 2021. – №3. – С. 155. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46511593>

4. **Боконбаева, С. Дж.** Профилактика развития вентилятор ассоциированной пневмонии у новорожденных путем орошения слизистой оболочки полости рта и носа водным раствором 0,05% хлоргексидином. [Текст] / С. Дж. Боконбаева, Ф. Р. Насирдинов, Г. А. Джанабилова, Е. Г. Ким // Вопросы устойчивого развития общества. - Махачкала, 2021. - №12. – С. 954-961. <https://elibrary.ru/item.asp?id=47568995>

5. **Насирдинов, Ф. Р.** Изменчивость этиологической структуры вентилятор-ассоциированных пневмоний у новорожденных детей [Текст] / Ф. Р. Насирдинов, С. Дж. Боконбаева, Е. Г. Ким, И. Г. Шайдерова // Современные проблемы науки и образования. – Москва, 2022. – №1. – С. 69. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48073499>

6. **Насирдинов, Ф. Р.** Этиоструктура и антибиотикорезистентность пневмотропных патогенов при вентилятор-ассоциированных пневмониях у детей первых двух месяцев [Текст] / Ф. Р. Насирдинов // Вестник КГМА. – Бишкек, 2022. - №1. – С. 111 –118. <https://elibrary.ru/item.asp?id=49139130>

7. **Насирдинов, Ф. Р.** Клинические особенности, иммунологический статус и маркёры воспаления при вентилятор-ассоциированных пневмониях у новорожденных детей. [Текст] / Ф. Р. Насирдинов, С. Дж. Боконбаева, Е. Г. Ким // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – Москва, 2022. – № 3 – С. 18-26. <https://elibrary.ru/item.asp?id=48202520>

8. **Боконбаева, С. Дж.** Профилактика вентилятор-ассоциированных пневмоний у детей до двух месяцев жизни [Текст] / Ф. Р. Насирдинов, Г. П. Афанасенко, Е. Г. Ким // Вестник КГМА. – Бишкек, 2022. - №5. – С. 106 –112 <https://elibrary.ru/item.asp?id=50254462>

9. **Насирдинов, Ф. Р.** Анализ антибиотикорезистентности возбудителей ивл-ассоциированных пневмоний у новорожденных города бишкек [Текст] / С. Дж. Боконбаева, Д. А. Адамбеков, И. Ш. Альджамбаева, А. Ж. Мырзакулова // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана– 2022. – № 7 – С. 116-118. <https://elibrary.ru/item.asp?id=50282902>

10. **Насирдинов, Ф. Р.** Особенности резистентности микроорганизмов семейства enterobacteriaceae и неферментирующих бактерий при нозокомиальных инфекциях в отделениях реанимации города бишкек [Текст] / С. Дж. Боконбаева, Д. А. Адамбеков, И. Ш. Альджамбаева, А. Ж. Мырзакулова // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана– 2022. – № 9 – С. 125-128. <https://elibrary.ru/item.asp?id=50360667>

11. **Патент** под ответственность заявителя 2227 Кыргызская Республика, МПК А61М 39/00 (2020.01). Способ стерильного забора мокроты из эндотрахеальной трубки у больных новорожденных детей [Текст] / С. Дж. Боконбаева, Ф. Р. Насирдинов, Г. А. Джанабилова; Бишкек ГДКБ СМП. НИИ связи. – № 20200007.1; заявл. 11.02.20; опубл. 30.11.20, Бюл. № 11– 3 с.

Насирдинов Фархад Рафиковичтин “Эки айга чейинки балдардын вентильатор менен байланышкан пневмониясынын этиопатогенетикалык жана клиникалык өзгөчөлүктөрү” деген темадагы 14.01.08 – педиатрия адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын РЕЗЮМЕСИ

Негизги сөздөр: жаңы төрөлгөн балдар, ымыркайлар, айына жетип төрөлгөндөр, ара төрөлгөндөр, микробиологиялык изилдөөлөр, эндотрахеялык түтүк, жасалма дем алдыруу, жандандыруу жана интенсивдүү дарылоо бөлүмү.

Изилдөөнүн максаты: өрчүү коркунучунун факторлорун маанилүүлүгүнө жараша изилдөө, оору тууралуу алдын ала маалымат алуу жана дарылоо-дарт аныктоочу программаларды жакшыртуу үчүн жаңы төрөлгөн балдардагы жана ымыркайлардагы ВБПнын этиопатогенетикалык жана клиникалык-лабораториялык өзгөчөлүктөрү.

Изилдөөнүн материалдары жана ыкмалары: жаңы төрөлгөн күндөн тартып эки айга чейинки ВБПдан жабыркаган 181 бейтап. Алардын ичинен негизги топто – ВБПдан жабыркаган 139 бейтап, ал 2 топко бөлүнгөн. Айына жетип төрөлгөндөр – 64 жана ара төрөлгөндөр – 75. Текшерүүчү топ – жасалма дем алдыруу аппаратына кошулбаган, бирок пневмониядан жабыркаган 42 бала. ВБПны жайылтуучу коркунуч факторлору жүргүзүлгөн. Изилдөөнүн лабораториялык ыкмалары (КЖА, ПКТ, СР-белок, ИФА, ПЧР, микробиологиялык изилдөөлөр, 6 жана 10 интерлейкиндер, ФНО жана аспаптык (көкүрөк көөдөнүнүн рентгенографиясы) изилдөөлөр жасалган.

Изилдөөнүн жыйынтыгы. ВБПнын коркунуч факторлору болуп төмөнкүлөр саналат: бойдон түшүү коркунучу жана презклампсия. ВБПнын этиоструктурасынын өзгөчөлүгү болуп, грам терс флоранын басымдуулук кылышы ($p < 0,05$) саналат. Жасалма дем алдырууда болгон убактысына жараша этиоструктуранын өзгөрүлмөлүүлүгү аныкталган. ВБПнын этиологиясында ЦМВ жана ЖГВ вирустарынын ролу маанилүү. ВБПнын клиникасында өтө оор түрү басымдуулук кылган ($p < 0,01$) оорунун эрте манифестациясы саналат. ВБПдан жабыркаган балдарда СРБ жана ПКТнын жогорку көрсөткүчү байкалат, алардын өзгөрүүсү оорунун оордугун жана жыйынтыгын аныктоого жардам берет. ВБПдан жабыркаган оорулуулардын иммунологиялык макамы болуп, ИЛ-10 сезгенмеге каршы цитокиндердин азайышы менен ИЛ-6 жана ФНО сезгенме цитокиндердин гиперпродукциясы саналат.

Илимий жаңылыгы. Балдардагы ВБПнын өрчүүсүнүн медициналык-биологиялык жана коомдук коркунуч факторлорунун далилдүү комплекси биринчи жолу изилдөөгө алынган. ВБПнын этиоструктурасынын аймактык өзгөчөлүгү аныкталды. ВБПдан жабыркаган балдардын клиникалык өзгөчөлүгү аныкталган. СРБ жана ПКТ көрсөткүчтөрүнүн өзгөрүүлөрү боюнча балдардагы

ВБПнын агымын, оордук деңгээлин жана жыйынтыгын алдын ала аныктоого болот.

Колдонуу боюнча сунуштар: иштин жыйынтыгын төрөт үйлөрүндөгү реанимация бөлүмдөрүнүн практикалык иштерине жана саламаттыкты сактоонун экинчи даражасына киргизүү сунушталат.

Колдонуу чөйрөсү: неонатология, жандандыруу жана интенсивдүү дарылоо.

РЕЗЮМЕ

диссертации **Насирдинова Фархада Рафиковича** на тему: **«Этиопатогенетические и клинические особенности вентилятор - ассоциированных пневмоний у детей первых 2-х месяцев» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия**

Ключевые слова: новорождённые, младенцы, доношенные, недоношенный, микробиологическая исследования, эндотрахеальная трубка, ИВЛ, ВАП, отделение реанимации и интенсивной терапии.

Цель исследования: выявить ранговую значимость факторов риска развития, этиопатогенетические и клинико-лабораторные особенности вентилятор-ассоциированных пневмоний у новорожденных детей и младенцев для усовершенствования лечебно-диагностических и прогностических мероприятий.

Материал и методы исследования: 181 пациентов с ВАП с рождения до двух месяцев жизни. Из них основная группа – 139 с ВАП, которая разделена на 2 подгруппу. Доношенные -64 и недоношенных-75. Контрольная группа – 42 детей с пневмонией без подключения на ИВЛ. Проведены факторы риска реализации ВАП. Лабораторные методы исследования (ОАК, ПКТ, СР-белок, ИФА, ПЦР, микробиологические исследования, интерлейкины 6 и 10, ФНО,) и инструментальные (рентгенография грудной клетки).

Результаты исследования. Факторами риска ВАП являются: угрозы прерывания и преэклампсии. Особенностью этиоструктуры ВАП является преобладание ($p < 0,05$) грамотрицательной флоры. Выявлена изменчивость этиоструктуры зависимости от срока пребывания на ИВЛ. В этиологии ВАП значима роль вирусов ЦМВ и ВПГ. Установлены антибиотикорезистентности пневмотропных патогенов. В клинике ВАП является ранняя манифестация заболевания с преобладанием ($p < 0,01$) крайне тяжелой степени. У детей с ВАП отмечены высокие показатели (СРБ и ПКТ), по динамике которых возможен прогноз тяжести и исхода. Иммунологический статус больных с ВАП является

гиперпродукция провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО при сниженном противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Научная новизна. Впервые установлен доказательный комплекс медико-биологических и социальных факторы риска развития ВАП у детей. Изучена особенность этиоструктуры ВАП. Определена клиническая особенность у детей с ВАП. Установлено, по динамике показателей (СРБ и ПКТ) можно прогнозировать течение, тяжесть и исход ВАП у детей.

Рекомендации по использованию: результаты работы рекомендуются внедрить в практической работе реанимационных отделений родильных домов и вторичного звена здравоохранения.

Область применения: неонатология, реанимации и интенсивной терапии.

SUMMARY

dissertation of Nasirdinov Farkhad Rafikovich on the topic: «Etiopathogenetic and clinical features of ventilator-associated pneumonia in children of the first 2 months» for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.08 – pediatrics

Keywords: newborns, infants, full-term, premature, microbiological studies, endotracheal tube, mechanical ventilation, VAP, intensive care unit.

Aim of research: To identify the ranking significance of risk factors for development, etiopathogenetic and clinical and laboratory features of ventilator-associated pneumonia in newborns and infants to improve treatment, diagnostic and prognostic measures.

The object and methods of study: 181 patients with VAP from birth to two months. Of these, the main group - 139 with VAP, which is divided into 2 subgroups. Full-term -64 and premature-75. The control group included 42 children with pneumonia without being connected to a ventilator. The risk factors for the implementation of the VAP have been carried out. Laboratory research methods (OAK, PCT, CR-protein, ELISA, PCR, microbiological studies, interleukins 6 and 10, TNF,) and instrumental (chest x-ray).

Results. The risk factors for VAP are: threatened miscarriage and preeclampsia. A feature of the etiostructure of VAP is the predominance ($p < 0.05$) of gram-negative flora. The variability of the etiostructure depending on the length of stay on mechanical ventilation was revealed. In the etiology of VAP, the role of CMV and HSV viruses is significant. Antibiotic resistance of pneumotropic pathogens has been established. In the VAP clinic, there is an early manifestation of the disease with a predominance ($p < 0.01$) of an extremely severe degree. In children with VAP, high rates (CRP and PCT) were noted, the dynamics of which can predict

the severity and outcome. The immunological status of patients with VAP is hyperproduction of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF with reduced anti-inflammatory cytokine IL-10.

Scientific novelty. For the first time, an evidence-based complex of biomedical and social risk factors for the development of VAP in children has been established. The regional peculiarity of the VAP etiostructure was studied. Defined clinical features in children with VAP. It has been established that according to the dynamics of indicators (CRP and PCT), it is possible to predict the course, severity and outcome of VAP in children.

Recommended use: the results of the work are recommended to be implemented in the practical work of intensive care units in maternity hospitals and secondary health care.

Scope: Neonatology, resuscitation and intensive care.

Отпечатано в ОсОО «Соф Басмасы»
720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 92.
Тираж 100 экз.