

УДК 615.015.8



Микробиологический пейзаж и параметры антибиотикорезистентности возбудителей у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных

О.И. Бутранова^{1,2}, А.А. Горбачева^{1,2,3}, С.К. Зырянов^{1,2,4}, О.Г. Ни³

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской академии наук, Россия, 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31, корп. 4

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, Россия, 108814, г. Москва, ул. Сосенский Стан, д. 8/3

⁴ Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 127015, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Получена 26.11.2024

После рецензирования 20.12.2024

Принята к печати 30.12.2024

Неонатальные инфекции остаются одной из значимых причин младенческой смертности в мире. Изменение спектра возбудителей, а также их чувствительности к основным антибактериальным препаратам (АБП) является динамически протекающим процессом, характеризующимся постепенным ростом удельного веса наиболее опасных возбудителей, в частности, относящихся к группе ESKAPE-патогенов. Изучение структуры патогенов и параметров их антибиотикорезистентности является основным инструментом повышения эффективности антибиотикотерапии.

Цель. Проанализировать структуру возбудителей нозокомиальных инфекций пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорождённых и оценить параметры их антибиотикорезистентности.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование данных за период с 1 мая 2022 по 1 мая 2024 гг. лабораторной информационной системы ЛИС-Алиса ГБУЗ «МММКЦ «Коммунарка» ДЗМ и медицинской документации пациентов с выявленным ростом микроорганизмов (МО) в бактериологических посевах.

Результаты. Общее число посевов составило 5179. Рост МО отмечен в 39,3% (n=2036) — были получены от 734 пациентов, из них 87,1% — недоношенные. Грамположительная микрофлора обнаружена в 59,6%. Топ-5 идентифицированных МО составили: *S. epidermidis* (n=386 — 19%), *S. haemolyticus* (n=264 — 13%), *S. aureus* (n=218 — 10,7%), *K. pneumoniae* (n=210 — 10,3%) и *E. coli* (n=188 — 9,2%). Доля МО, относящихся к группе ESKAPE, составила 28,6% (*S. aureus* — 10,7%; *K. pneumoniae* — 10,3%; *Enterobacter spp.* — 3,6%; *P. aeruginosa* — 2,3%; *A. baumannii* — 1,1%; *E. faecium* — 0,5%). Среди *Staphylococcus spp.* — 71,2% были резистенты к оксациллину, 53,9% — к гентамицину. При этом 100% чувствительности ни к одному из протестированных АБП выявлено не было. Максимально высокие показатели резистентности к оксациллину имели *S. epidermidis* (93,8%) и *S. haemolyticus* (86,7%). Также 17% штаммов *S. aureus* были резистентны к оксациллину. Среди *K. pneumoniae* 48,8% были резистентны к цефтазидиму и 100% — к ампициллину; *E. coli* 28,2% штаммов были резистентны к цефтазидиму, 64,9% — к ампициллину, 28,2% — к сульфаметоксазолу / триметоприму.

Заключение. Установлена высокая частота выделения патогенов (с преобладанием грамположительной микрофлоры) у новорождённых, госпитализированных в ОРИТ (средний гестационный возраст <35 нед.). Результаты демонстрируют тревожные тенденции в отношении параметров резистентности МО и свидетельствуют о необходимости динамического мониторинга чувствительности возбудителей к основным АБП, применяющимся в ОРИТ.

Ключевые слова: возбудители инфекции новорождённых; антибиотикорезистентность; неонатальный сепсис; группа ESKAPE; стафилококки; клебсиеллы; кишечная палочка

Список сокращений: АБП — антибактериальные препараты; БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж; ДИ — доверительный интервал; КНС — коагулазонегативные стафилококки; ЛИС — лабораторно-информационная система; МО — микроорганизмы; НС — неонатальный сепсис; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ОШ — отношение шансов; ЭДТА — эндотрахеальный аспират; MALDI-TOF — матрично-активированная лазерная десорбция / ионизация.

Для цитирования: О.И. Бутранова, А.А. Горбачева, С.К. Зырянов, О.Г. Ни. Микробиологический пейзаж и параметры антибиотикорезистентности возбудителей у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных. *Фармация и фармакология*. 2024;12(6):378-393. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-378-393

© О.И. Бутранова, А.А. Горбачева, С.К. Зырянов, О.Г. Ни, 2024

For citation: O.I. Butranova, A.A. Gorbacheva, S.K. Zyryanov, O.G. Ni. Microbiological landscape and parameters of antibiotic resistance of pathogens in patients of neonatal intensive care units. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(6):378-393. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-378-393

Microbiological landscape and parameters of antibiotic resistance of pathogens in patients of neonatal intensive care units

O.I. Butranova^{1,2}, A.A. Gorbacheva^{1,2,3}, S.K. Zyryanov^{1,2,4}, O.G. Ni³

¹ Peoples' Friendship University (RUDN University),

6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow, Russia, 117198

² Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of Russian Academy of Sciences,

bldg. 4, 31, Russia, Leninsky Prospekt, Moscow, 119071

³ Kommunarka Center,

8/3 Sosenskiy Stan Str., Moscow, Russia, 108814

⁴ City Clinical Hospital No. 24,

10 Pistoaya Str., Moscow, Russia, 127015

E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Received 26 Nov 2024

After peer review 20 Dec 2024

Accepted 30 Dec 2024

Neonatal infections remain one of the significant causes of infant mortality in the world. The change in the spectrum of pathogens, as well as their sensitivity to the main antibacterial drugs (ABDs), is a dynamically occurring process, characterized by a gradual increase in the proportion of the most dangerous pathogens, in particular, those belonging to the ESKAPE pathogen group. The study of the structure of pathogens and the parameters of their antibiotic resistance is the main tool for increasing the effectiveness of antibiotic therapy.

The aim. To analyze the structure of pathogens of nosocomial infections in patients of neonatal intensive care units (NICU) and assess the parameters of their antibiotic resistance.

Materials and methods. A retrospective epidemiological study of data from May 1, 2022 to May 1, 2024 of the laboratory information system LIS-Alice of the Kommunarka Center (Moscow, Russia) and medical documentation of patients with identified growth of microorganisms (MOs) in bacteriological cultures was carried out.

Results. The total number of crops was 5179, MOs growth was noted in 39.3% ($n=2036$) obtained from 734 patients, of which 87.1% were premature. Gram-positive pathogens were found in 59.6%. The top 5 identified MOs were: *S. epidermidis* ($n=386$ — 19%), *S. haemolyticus* ($n=264$ — 13%), *S. aureus* ($n=218$ — 10.7%), *K. pneumoniae* ($n=210$ — 10.3%) and *E. coli* ($n=188$ — 9.2%). The proportion of MOs belonging to the ESKAPE group was 28.6% (*S. aureus* — 10.7%; *K. pneumoniae* — 10.3%; *Enterobacter spp.* — 3.6%; *P. aeruginosa* — 2.3%; *A. baumannii* — 1.1%; *E. faecium* — 0.5%). Among *Staphylococcus spp.* — 71.2% were resistant to oxacillin, 53.9% — to gentamicin. At the same time, 100% sensitivity to any of the tested ABDs was not detected. The highest rates of resistance to oxacillin were observed in *S. epidermidis* (93.8%) and *S. haemolyticus* (86.7%). Also, 17% of *S. aureus* strains were resistant to oxacillin. Among *K. pneumoniae* 48.8% were resistant to ceftazidime and 100% to ampicillin; *E. coli* 28.2% of strains were resistant to ceftazidime, 64.9% to ampicillin, 28.2% to sulfamethoxazole trimethoprim.

Conclusion. We found a high frequency of pathogen isolation (with a predominance of gram-positive pathogens) in newborns hospitalized in the ICU (mean gestational age <35 weeks). The results demonstrate alarming trends in relation to MOs resistance parameters and indicate the need for dynamic monitoring of the sensitivity of pathogens to the main ABDs used in the ICU.

Keywords: pathogens of neonatal infection; antibiotic resistance; neonatal sepsis; ESKAPE group; *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*

Abbreviations: ABDs — antibacterial drugs; BAL — bronchoalveolar lavage; CI — confidence interval; CoNS — coagulase-negative staphylococci; LIS — laboratory information system; MOs — microorganisms; NS — neonatal sepsis; ICU — intensive care unit; OR — odds ratio; EDA — endotracheal aspirate; MALDI-TOF - matrix-assisted laser desorption / ionization.

ВВЕДЕНИЕ

Новорождённые представляют собой особую категорию пациентов, чьи особенности физиологии и специфика течения патологических процессов обуславливают высокие риски инфицирования разнообразными патогенами, прежде всего, бактериальными. В свою очередь, неонатальные инфекции имеют значимое отрицательное прогностическое значение как в близкой перспективе (продолжение госпитализации, развитие сепсиса, летальный исход) [1–4], так и в отдалённой. Опубликованные данные свидетельствуют о высоком риске повреждения центральной нервной системы у новорождённых с тяжёлыми инфекциями в первые дни после рождения, что

приводит к нарушениям дальнейшего развития [5]. Исследования продемонстрировали снижение когнитивных и моторных функций, а также слуха у детей, перенесших неонатальные инфекции [6]. Установлено, что неонатальный сепсис (НС) является фактором риска развития тяжёлых функциональных (вплоть до инвалидности) нарушений у детей в возрасте 24 мес. (ОШ=3,68, 95% ДИ: от 1,2 до 11,2, $p=0,021$) [7].

НС встречается значительно чаще при наличии инфекции у матери, при выполнении инвазивных процедур, преждевременном разрыве плодных оболочек [8–10]. Отдельного внимания заслуживают характеристики новорождённого, прежде всего, гестационный возраст и вес. Метаанализ 15

исследований определил, что отношение рисков развития НС при гестационном возрасте менее 37 нед. составляет 2,05 (95% ДИ: от 1,40 до 2,99), при преждевременном разрыве плодных оболочек — 11,14 (95% ДИ: от 5,54 до 22,38) [11]. Еще один метаанализ определил наличие достоверной связи между развитием НС и низкой массой тела при рождении (ОШ=1,42, 95% ДИ: от 1,07 до 1,88) [12]. В ретроспективном анализе медицинской документации новорождённых низкая масса тела и малый гестационный возраст были определены в качестве независимых факторов риска тяжёлых нозокомиальных инфекций [13].

С точки зрения оценки роли возбудителей необходимо отметить роль колонизации беременных различными микроорганизмами (МО). Так, в работе Оленева А.С. и соавт. (2022) была продемонстрирована широкая распространённость колонизации стрептококком группы В и ее значимые отрицательные последствия для новорождённых [14]. Опубликованные данные установили связь между инфицированием определенными возбудителями и повышенным риском развития НС [15]. Бактериальные возбудители, ассоциированные с ранним НС, включают, прежде всего, стрептококков группы В, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* и *Haemophilus influenzae* [15–17]. Связь с развитием позднего НС была продемонстрирована для коагулазонегативных стафилококков (КНС), *Staphylococcus aureus*, вышеупомянутых грамотрицательных возбудителей, а также *Enterobacter spp.* [15, 18].

Микробиологический мониторинг новорождённых, относящихся к группе риска развития инфекций (недоношенные новорождённые с низкой массой тела), является актуальным инструментом снижения младенческой смертности [19]. Опубликованы данные, указывающие на то, что в мире ежедневно погибает около 67 тыс. новорождённых, при этом значимую роль играют неонатальные инфекции [20]. По данным, собранным в рамках функционирования программы CHAMPS (Child Health and Mortality Prevention Surveillance)¹ — наиболее распространённой причиной летальных исходов у новорождённых являлись инфекции (40%). Второе место было определено для недоношенности (32%) и третье — для респираторного дистресс-синдрома (28%) [21]. Своевременное выявление возбудителей и изучение параметров их антибиотикорезистентности — важное условие эффективности антибиотикотерапии и, соответственно, положительного клинического исхода.

ЦЕЛЬ. Проанализировать структуру возбудителей нозокомиальных инфекций у пациентов отделений реанимации и интенсивной

терапии новорождённых, а также оценить параметры их антибиотикорезистентности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование данных лабораторной информационной системы ЛИС-Алиса (ключевые слова поиска: «ОРИТн1», «ОРИТн2», общее число выявленных посевов — 5179) ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ (Москва, Россия), а также историй болезней пациентов, у которых отмечался рост МО в бактериологических посевах ($n=734$). Исследуемый период составил с 1 мая 2022 по 1 мая 2024 гг.

ОРИТн1 — отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых первого этапа выхаживания. Критерии поступления: новорождённые с очень низкой (<2,5 кг) и экстремально низкой массой тела (<1 кг), малым гестационным возрастом, находящиеся в критическом состоянии в неонатальном периоде, в особенности с острой дыхательной недостаточностью.

ОРИТн2 — отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых второго этапа выхаживания. Критерии поступления: пациенты после стабилизации состояния в ОРИТн1 (требующие нахождения в отделении реанимации свыше 7 сут), поступающие для дальнейшего выхаживания, а также пациенты, переведённые из отделения патологии новорождённых в связи с ухудшением состояния (развитие дыхательной недостаточности, сердечной недостаточности, требующей вазопрессорной поддержки, состояния после оперативных вмешательств).

Методология исследования

В качестве источника данных о посевах пациентов и выявленных параметрах антибиотикорезистентности использовали ЛИС-Алиса (локус забора материала, наличие роста, возбудитель, данные о его чувствительности / резистентности к антибактериальным препаратам — АБП). В качестве источника демографических, антропометрических и клинических данных использовали истории болезни пациентов (пол, возраст, масса тела, балл по шкале Апгар при рождении). Забор посевов осуществлялся врачами в рамках стандартного ведения пациентов (при поступлении в ОРИТ с целью проведения микробиологического мониторинга, а также при признаках инфекции). Для идентификации МО в микробиологической лаборатории использовался метод MALDI-TOF масс-спектрометрии (матрично-активированная лазерная десорбция / ионизация). Чувствительность к АБП определялась автоматизированным диско-диффузионным методом.

¹ Child Health and Mortality Prevention Surveillance. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://champshealth.org/>

Этическая экспертиза

Исследование получило одобрение Локальных этических комитетов при Медицинском институте федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (выписка из протокола № 24 от 18.01.2024) и государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», (выписка из протокола № 2 от 13.02.2024).

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2019. Для всех анализируемых показателей использовалась описательная статистика (определяли среднее и стандартное отклонение $[M \pm SD]$, минимальные (min) и максимальные (max) значения, медиану (Me), межквартильный размах [IQR]). Качественные переменные описывались с использованием абсолютных (n) и относительных (%) значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее число посевов, идентифицированных за исследуемый период времени (2 года), составило 5179. Из них рост МО отмечался в 39,3% ($n=2036$). Один вид МО был обнаружен в 74,3% посевов ($n=545$); 2 и более МО — в 25,7% ($n=189$).

Общее число пациентов, от которых были получены посевы, которые впоследствии показали рост МО, составило 734: жен. — 489 (66,6%), муж. — 245 (33,4%). Из них 87,1% были недоношенные дети ($n=639$). Средний балл по шкале Апгар на 1 мин. составил $4,9 \pm 2,2$ (min=1, max=8, Me=5, IQR=1,9); на 5 мин. — $6,0 \pm 1,6$ (min=3, max=9, Me=6).

Средний гестационный возраст общей популяции новорождённых по данным медицинской документации составил $34,6 \pm 4,8$ нед. Средняя масса тела при рождении — $2970,7 \pm 1271,9$ г. Экстремально низкая масса тела при рождении (<1000 г) была отмечена у 104 (14,2%), очень низкая (1000–1499 г) — у 196 (26,7%), низкая (1500–2499 г) — у 155 (21,1%), нормальная (>2500 г) — у 279 (38%) пациентов.

Характеристики пациентов в зависимости от госпитализации в ОРИТн1 и ОРИТн2 представлены в таблице 1.

Средняя длительность госпитализации на момент обнаружения МО составила $12,6 \pm 12,4$ дня (min=0, max=97,3, Me=6, IQR=17,1).

В общей структуре посевов (как с ростом, так и без) анализ локусов забора биоматериалов обнаружил доминирование образцов из зева — 2669 (51,5%) образцов, из них с ростом — 1434 (53,7%).

Далее следовали кровь — 1431 (27,6%) образцов, из них с ростом — 170 (11,8%) и эндотрахеальный аспират (ЭДТА) — 451 (8,7%) образцов, из них с ростом — 180 (39,9%). Среди посевов с установленным ростом также лидировал мазок из зева — 1334 (65,5%) образцов. Второе место было определено для ректального мазка — 212 (10,4%) образцов, третье — для ЭДТА (181, 8,9%). Вклад каждого локуса в структуру посевов представлен в таблице 2.

Следующий этап анализа был посвящён оценке доли грамположительных и грамотрицательных МО в общей структуре. Грамположительная микрофлора была обнаружена в 59,6% (1213) посевов, грамотрицательная — в 40,4% (823). Доля выявленных грамположительных и грамотрицательных МО в зависимости от локуса забора биоматериала представлена на рисунке 1.

Нами было обнаружено преобладание грамположительных МО в крови (143, 89,4%) и мазке из зева (821, 61,5%), в то время как грамотрицательные МО доминировали в ЭДТА (105, 58,0%) и ректальном мазке (118, 55,7%).

В общей структуре МО абсолютное большинство принадлежало *Staphylococcus spp.* (46,2%), второе место принадлежало *Klebsiella spp.* (15,32%). Установленные в результате анализа основные группы МО представлены на рисунке 2.

При исследовании спектра МО, выделенных из различных локусов, было обнаружено, что для мазков из зева и образцов крови на первом месте среди всех возбудителей находились штаммы *S. epidermidis*, в то время как в ректальном мазке и ЭДТА лидеры были представлены *K. pneumoniae*. Обращает на себя внимание тот факт, что в образцах ЭДТА второе место по частоте определения принадлежало достаточно редко встречающемуся возбудителю — *Stenotrophomonas maltophilia* — в то время как первое место разделили *K. pneumoniae* и *S. epidermidis* (по 13,8% каждый). Детальная картина представлена на рисунке 3.

Анализ возбудителей позволил выявить большой удельный вес представителей группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*). Доля посевов, включающих возбудителей данной группы, составила 28,6% (582). Структура МО группы ESKAPE, выявленных в нашем исследовании, представлена на рисунке 4.

Определение частоты встречаемости каждого возбудителя в общей структуре посевов позволило определить топ-5 МО, идентифицированных у новорождённых в ОРИТ. Они включали — *S. epidermidis* (386; 19%), *S. haemolyticus* (264; 13%), *S. aureus* (218; 10,7%), *K. pneumoniae* (210; 10,3%) и *E. coli* (188; 9,2%).

Детальная структура МО, выявленных в образцах из различных локусов, представлена ниже. В образцах мазков из зева лидировали стафилококки (48,9%), информация о доле прочих возбудителей, выявленных из данного локуса, представлена в таблице 3.

В образцах ректальных мазков в общей структуре МО доминировала грамотрицательная микрофлора. Тем не менее, оценивая вклад конкретных МО, мы определили, что первое место принадлежало стафилококкам (31,6%). Клебсиеллы занимали второе место (29,2%). Общая структура возбудителей, выявленных в ректальных мазках, представлена в таблице 4.

В общей структуре возбудителей, выявленных в образцах ЭДТА, также лидировали *Staphylococcus spp.* (26,0%) и *Klebsiella spp.* (20,4%). Общая структура возбудителей, выявленных в ЭДТА, представлена в таблице 5.

В образцах крови было обнаружено доминирование грамположительных МО, при этом доля стафилококков в общей структуре составила 73,8%. Детальные данные о структуре возбудителей, выявленных в крови, представлены в таблице 6.

Следующий этап нашей работы был посвящён оценке чувствительности выявленных МО к АБП. Так как среди грамположительных МО основными являлись стафилококки, энтерококки, стрептококки и коринебактерии, мы представляем результаты объединённого анализа чувствительности к АБП для данных групп возбудителей (табл. 7). Наиболее значимые результаты включали обнаружение резистентности стафилококков — 71,2% всех штаммов были резистентны к оксациллину и более половины штаммов — к гентамицину (53,9%).

Результаты объединённого анализа чувствительности к АБП основных грамотрицательных МО представлены в таблице 8. Они продемонстрировали большой условный средний уровень антибиотикорезистентности в сравнении с грамположительными возбудителями. Среди *Klebsiella spp.* 88,9% штаммов были резистентны к ампициллину, более трети — к цефалоспорины третьего поколения — цефтазидиму (34,7%). Указанные АБП также представляют интерес с точки зрения резистентности *E. coli*: к первому было резистентно 64,9%, ко второму — 28,2% штаммов. Для *Acinetobacter spp.* и *Enterobacter spp.* нами не было выявлено значимых изменений чувствительности к АБП. Для *P. aeruginosa* анализ установил тенденции к росту резистентности по отношению ко всем протестированным АБП.

Лидерами в структуре выделенных МО являлись *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*. Изучение параметров их чувствительности к АБП обнаружило значительную долю оксациллин-резистентных штаммов (93,8 и 86,7%, соответственно) и гентамицин-резистентных

штаммов (70,2 и 80,2% соответственно). Подробные данные представлены в таблице 9.

Среди выявленных нами возбудителей почти треть относилась к группе ESKAPE. Данные МО вызывают, как правило, тяжёлое течение инфекционных процессов и их присутствие обычно сопровождается высоким уровнем антибиотикорезистентности. В связи с этим мы провели отдельный анализ параметров чувствительности *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter spp.*, результаты приведены в таблице 10 (для грамположительных представителей) и таблице 11 (для грамотрицательных представителей).

С учётом того, что возбудители, принадлежащие к группе ESKAPE, определялись в различных локусах, что подразумевает различную локализацию инфекционного процесса, а также может указывать на степень его генерализации, далее мы провели сравнительный анализ антибиотикорезистентности отдельных МО данной группы в зависимости от источника забора биоматериала (в анализ не включали *A. baumannii*, так как для него не было выявлено значимых изменений чувствительности в общей структуре). Результаты обнаружили наибольшие показатели резистентности грамположительных МО в образцах ЭДТА. Штаммы *K. pneumoniae* обнаружили достаточно высокую резистентность к цефтазидиму во всех образцах, к ампициллину — 100% резистентность. Наиболее резистентные штаммы *P. aeruginosa* были выделены прежде всего из образцов, полученных из ректальных мазков. Детальная информация представлена на рисунках 5–8.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно нашим результатам, популяция пациентов, госпитализированных в ОРИТ, была представлена преимущественно недоношенными новорождёнными (87,1%) с низкой массой тела (масса тела ≤ 2499 г была выявлена у 62%). Соответственно, большинство пациентов относилось к группе риска инфицирования бактериальными патогенами. В целом, опубликованные данные свидетельствуют о достаточно высокой частоте развития нозокомиальных инфекций у недоношенных детей (гестационный возраст < 32 нед., с массой тела при рождении < 1500 г) — от 5,6 до 34,4% в течение первых 120 дней жизни [22]. Локализация и тип инфекций вариabельны, но наиболее распространёнными в мировой практике ведения новорождённых являются инфекции кровотока (частота от 5,6 на 1000 дней применения центрального венозного катетера и до 7,3 на 1000 дней применения umbиликального катетера) [23], и вентилятор-ассоциированная пневмония (частота 7,8 на 1000 дней применения искусственной вентиляции лёгких [24].

Таблица 1 – Характеристики пациентов (n=734)

Параметр	ОРИТн1 (n=311)	ОРИТн2 (n=423)
Возраст на момент госпитализации, нед.		
M±SD	33,8±4,5*	36,7±5,1**
min	20,4	27,0
max	41,6	54,3
Me [IQR]	35,0 (9,3)	35,5 (7,9)
Масса тела на момент госпитализации, г		
M±SD	2185,2±1022,8	2269,0±926,8
min	360,0	661,0
max	3940,0	4125,0
Me [IQR]	2074,5 (1943,5)	2117,5 (1982,5)

Примечание: * гестационный возраст; ** постконцептуальный возраст.
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 2 – Вклад локуса в структуру посевов

Локус	Все посевы		Посевы с выявленным ростом	
	n (всего 5179)	%	n (всего 2036)	%
Зев	2669	51,5	1334	65,5
Прямая кишка	362	7,0	212	10,4
Эндотрахеальный аспират	451	8,8	181	8,9
Кровь	1431	27,6	160	7,9
Моча	137	2,6	97	4,8
Катетер сосудистый	94	1,8	24	1,2
Кожа	25	0,5	20	1,0
Другое (ликвор, БАЛ, содержимое желудка, отделяемое с конъюнктивы)	10	0,2	8	0,4

Примечание: БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж.

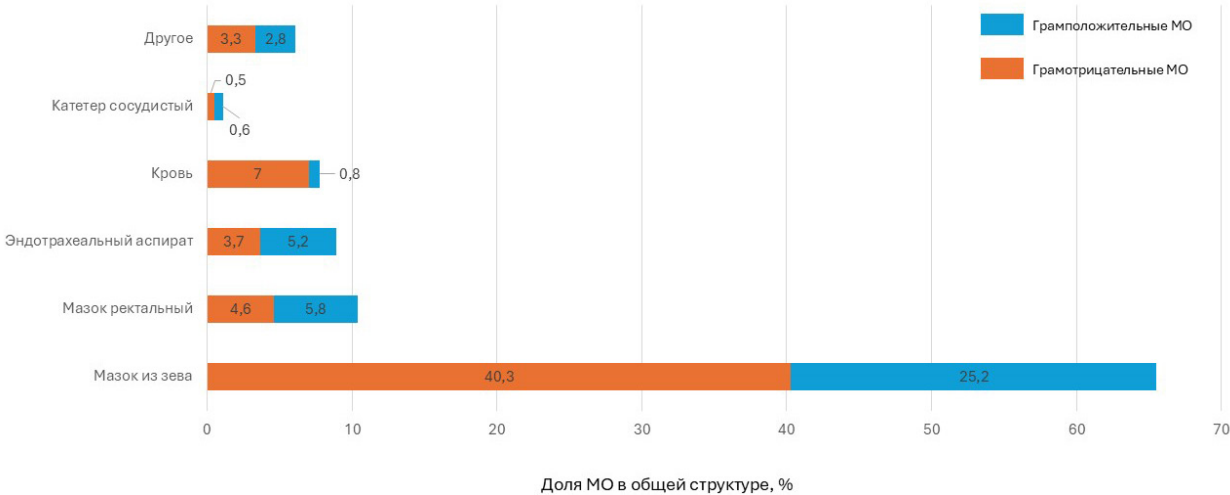


Рисунок 1 – Доля выявленных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в зависимости от локуса забора биоматериала.

Примечание: МО — микроорганизмы.

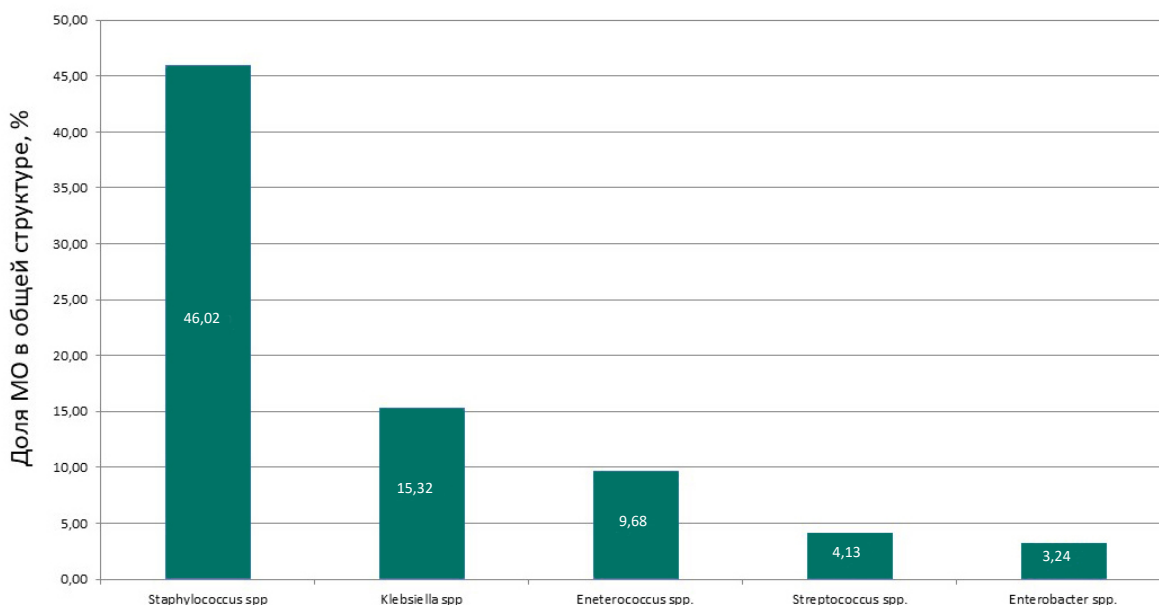


Рисунок 2 – Основные группы микроорганизмов, выявленные при анализе посевов новорождённых в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Примечание: МО — микроорганизмы.

Таблица 3 – Структура возбудителей, выявленных в мазках из зева

Мазок из зева	n (всего 1334)	%
Грамположительные МО	821	61,5
<i>Staphylococcus spp.</i> :	652	48,9
• <i>S. epidermidis</i>	250	18,7
• <i>S. haemoliticus</i>	205	15,4
• <i>S. aureus</i>	162	12,1
• <i>S. hominis</i>	26	1,9
• <i>S. lugdunensis</i>	8	0,6
• <i>S. capitis</i>	1	0,1
<i>Enterococcus spp.</i> :	102	7,6
• <i>E. faecalis</i>	97	7,3
• <i>E. faecium</i>	5	0,4
<i>Streptococcus spp.</i> :	54	4,0
• <i>S. agalactiae</i>	49	3,7
• <i>S. anginosus</i>	8	0,6
<i>Corynebacterium spp.</i>	10	0,7
<i>Listeria monocytogenes</i>	3	0,2
Грамотрицательные МО	513	38,5
<i>Klebsiella spp.</i> :	189	14,2
• <i>K. pneumoniae</i>	128	9,6
• <i>K. oxytoca</i>	42	3,1
• <i>K. variicola</i>	1	0,1
• <i>K. aerogenes</i>	18	1,3
<i>E. coli</i>	167	12,5
<i>Enterobacter spp.</i>	49	3,7
<i>Acinetabacter spp.</i> :	33	2,5
• <i>A. baumannii</i>	18	1,3
• <i>A. albensis</i>	1	0,1
• <i>A. pittii</i>	6	0,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	24	1,8
<i>P. aeruginosa</i>	20	1,5
<i>Citrobacter spp.</i>	20	1,5
<i>H. influenzae</i>	7	0,5
<i>P. mirabilis</i>	3	0,2
<i>Morganella morganii</i>	1	0,1

Примечание: МО — микроорганизмы.

Таблица 4 – Общая структура возбудителей, выявленных в ректальных мазках

Мазок ректальный	n (всего 212)	%
Грамположительные МО	94	44,3
<i>Staphylococcus spp.</i> :	67	31,6
• <i>S. epidermidis</i>	24	11,3
• <i>S. aureus</i>	22	10,4
• <i>S. haemoliticus</i>	20	9,4
• <i>S. warneri</i>	1	0,5
<i>Enterococcus spp.</i> :	27	12,7
• <i>E. faecalis</i>	19	9,0
• <i>E. faecium</i>	8	3,8
Грамотрицательные МО	118	55,7
<i>Klebsiella spp.</i> :	62	29,2
• <i>K. pneumoniae</i>	44	20,8
• <i>K. oxytoca</i>	11	5,2
• <i>K. aerogenes</i>	7	3,3
<i>P. aeruginosa</i>	17	8,0
<i>E. coli</i>	12	5,7
<i>Acinetobacter spp.</i> :	4	1,9
• <i>A. lwoffii</i>	1	0,5
• <i>A. baumannii</i>	1	0,5
<i>Enterobacter spp.</i>	14	6,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	1,9
<i>Serratia spp.</i>	3	1,4
<i>Proteus spp.</i>	2	0,9

Примечание: МО — микроорганизмы.

Таблица 5 – Общая структура возбудителей, выявленных в эндотрахеальном аспирате

ЭДТА	n (всего 181)	%
Грамположительные МО	76	42,0
<i>Staphylococcus spp.</i> :	47	26,0
• <i>S. epidermidis</i>	25	13,8
• <i>S. aureus</i>	14	7,7
• <i>S. haemoliticus</i>	8	4,4
<i>Streptococcus spp.</i> :	14	7,7
• <i>S. agalactiae</i>	10	5,5
• <i>S. anginosus</i>	1	0,6
• <i>S. gordonii</i>	1	0,6
• <i>S. salivarius</i>	1	0,6
• <i>S. lutetiensis</i>	1	0,6
<i>Enterococcus spp.</i> :	8	4,4
• <i>E. faecalis</i>	7	3,9
• <i>E. faecium</i>	1	0,6
<i>Corynebacterium spp.</i>	4	2,2
<i>Listeria monocytogenes</i>	3	1,7
Грамотрицательные МО	105	58,0
<i>Klebsiella spp.</i> :	37	20,4
• <i>K. pneumoniae</i>	25	13,8
• <i>K. aerogenes</i>	10	5,5
• <i>K. oxytoca</i>	7	3,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	18	9,9
<i>P. aeruginosa</i>	14	7,7
<i>Enterobacter spp.</i>	10	5,5
<i>E. coli</i>	8	4,4
<i>Serratia spp.</i>	6	3,3
<i>Acinetobacter spp.</i> :	5	2,8
• <i>A. baumannii</i>	3	1,7
• <i>A. junii</i>	2	1,1
<i>Citrobacter spp.</i>	3	1,7
<i>H. influenzae</i>	1	0,6
<i>Ralstonia pickettii</i>	1	0,6
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,6
<i>Delftia acidovorans</i>	1	0,6

Примечание: ЭДТА — эндотрахеальный аспират;
 МО — микроорганизмы.

Таблица 6 – Общая структура возбудителей, выявленных в крови

Кровь	n (всего 160)	%
Грамположительные МО	143	89,4
<i>Staphylococcus spp.</i> :	118	73,8
• <i>S. epidermidis</i>	71	44,4
• <i>S. haemoliticus</i>	31	19,4
• <i>S. aureus</i>	15	9,4
• <i>S. capitis</i>	1	0,6
<i>Streptococcus spp.</i> :	14	8,8
• <i>S. agalactiae</i>	9	5,6
• <i>S. anginosus</i>	1	0,6
• <i>S. gordonii</i>	1	0,6
• <i>S. salivarius</i>	1	0,6
• <i>S. lutetiensis</i>	1	0,6
• <i>S. pneumoniae</i>	1	0,6
<i>Corynebacterium spp.</i>	4	2,5
<i>Enterococcus spp.</i> :	4	2,5
• <i>E. faecalis</i>	4	2,5
• <i>E. faecium</i>	0	0,0
<i>Listeria monocytogenes</i>	3	1,9
Грамотрицательные МО	17	10,6
<i>Klebsiella spp.</i> :	8	5,0
• <i>K. pneumoniae</i>	8	5,0
<i>P. aeruginosa</i>	2	1,3
<i>Enterobacter spp.</i>	2	1,3
<i>E. coli</i>	1	0,6
<i>H. influenzae</i>	1	0,6
<i>Acinetobacter spp.</i> :	1	0,6
• <i>A. baumannii</i>	1	0,6
• <i>A. junii</i>	0	0,0
• <i>A. lwoffii</i>	1	0,6
<i>Citrobacter spp.</i>	1	0,6

Примечание: МО — микроорганизмы.

Таблица 7 – Показатели чувствительности к антибактериальным препаратам основных грамположительных микроорганизмов

АБП	Доля (%) R/S МО	<i>Staphylococcus spp.</i> (n=894)	<i>Enterococcus spp.</i> (n=141)	<i>Streptococcus spp.</i> (n=86)	<i>Corynebacterium spp.</i> (n=18)
Оксациллин	R	71,2	н/о	0	н/о
	S	28,9	н/о	100	н/о
Тигециклин	R	0,9	0	0	н/о
	S	99,1	100	100	н/о
Ванкомицин	R	1,8	0	0	0
	S	98,2	100	100	100
Линезолид	R	0,8	0	0	0
	S	99,2	100	100	100
Гентамицин	R	53,9	н/о	н/о	н/о
	S	46,1	н/о	н/о	н/о
Ампициллин	R	н/о	7,1	0	н/о
	S	н/о	92,9	100	н/о

Примечание: АБП — антибактериальные препараты; МО — микроорганизмы; н/о — не определялась;
 R — резистентный; S — чувствительный.

Таблица 8 – Показатели чувствительности к антибактериальным препаратам основных грамотрицательных микроорганизмов

АБП	Доля (%) R/I/S МО	<i>Klebsiella spp.</i> (n=296)	<i>E. coli</i> (n=188)	<i>Acinetobacter spp.</i> (n=57)	<i>Enterobacter spp.</i> (n=75)	<i>P. aeruginosa</i> (n=54)
Амикацин	R	5,1	4,8	0	2,7	19,5
	S	95,9	95,2	100	97,3	80,5
Цефепим	R	7,6	3,2	10,5	2,7	30,5
	I	11,1	0,5	0	1,3	82,0
	S	81,3	96,3	89,5	96	14,8
Меропенем	R	6,2	0	3,5	0	20,1
	S	93,8	100	96,5	100	53,2
Цефтазидим	R	34,7	28,2	н/о	16	30,5
	I	12,6	5,3	н/о	1,3	65,8
	S	52,7	66,5	н/о	82,7	3,7
Гентамицин	R	14,3	4,8	5,3	4	н/о
	S	85,7	95,2	94,7	96	н/о
Ампициллин	R	88,9	64,9	н/о	100	н/о
	S	11,1	35,1	н/о	0	н/о
Сульфаметоксазол триметоприм	R	3,7	28,2	7,0	0	н/о
	S	96,3	71,8	93,0	100	н/о

Примечание: АБП — антибактериальные препараты; МО — микроорганизмы; н/о — не определялась;
 R — резистентный; I — промежуточно-резистентный; S — чувствительный.

Таблица 9 – Показатели чувствительности *S. epidermidis* и *S. haemoliticus*

АБП	Доля (%) R/S МО	<i>S. epidermidis</i> (n=386)	<i>S. haemoliticus</i> (n=264)
Оксациллин	R	93,8	86,7
	S	6,2	13,3
Тигециклин	R	0,8	0,8
	S	99,2	99,2
Ванкомицин	R	0	1,5
	S	100	98,5
Линезолид	R	0	3,4
	S	100	96,6
Гентамицин	R	70,2	80,2
	S	29,8	19,8

Примечание: АБП — антибактериальные препараты; МО — микроорганизмы; R — резистентный; S — чувствительный.

Таблица 10 – Показатели чувствительности к антибактериальным препаратам грамположительных микроорганизмов группы ESKAPE

АБП	Доля (%) R/S МО	<i>S. aureus</i> (n=218)	<i>E. faecium</i> (n=10)
Оксациллин	R	17,1	н/о
	S	82,9	н/о
Тигециклин	R	0,0	0
	S	100,0	100
Ванкомицин	R	4,5	0
	S	95,5	100
Линезолид	R	4,2	0
	S	95,8	100
Гентамицин	R	9,2	н/о
	S	90,8	н/о
Ампициллин	R	н/о	72,2
	S	н/о	27,8

Примечание: АБП — антибактериальные препараты; МО — микроорганизмы; н/о — не определялась;
 R — резистентный; S — чувствительный.

Таблица 11 – Показатели чувствительности к антибактериальным препаратам
грамотрицательных антибактериальным препаратам группы ESKAPE

АБП	Доля (%) R/I/S МО	<i>K. pneumoniae</i> (n=210)	<i>A. baumannii</i> (n=23)	<i>Enterobacter spp.</i> (n=75)	<i>P. aeruginosa</i> (n=54)
Амикацин	R	2,0	0,0	2,7	19,5
	S	98,0	100,0	97,3	80,5
Цефепим	R	7,6	17,0	2,7	22,4
	I	0,0	0	1,3	64,1
	S	92,4	83,1	96	13,5
Меропенем	R	0,6	0,0	0	20,1
	S	99,4	100,0	100	53,2
Цефтазидим	R	48,8	н/о	16	30,5
	I	7,0	н/о	1,3	65,8
	S	44,2	н/о	82,7	3,7
Гентамицин	R	6,9	0,0	4	н/о
	S	93,1	100,0	96	н/о
Ампициллин	R	100,0	н/о	100	н/о
	S	0,0	н/о	0	н/о
Сульфаметоксазол триметоприм	R	3,7	6,2	0	н/о
	S	96,3	93,8	100	н/о

Примечание: АБП — антибактериальные препараты; МО — микроорганизмы; н/о — не определялась;
R — резистентный; I — промежуточно-резистентный; S — чувствительный.

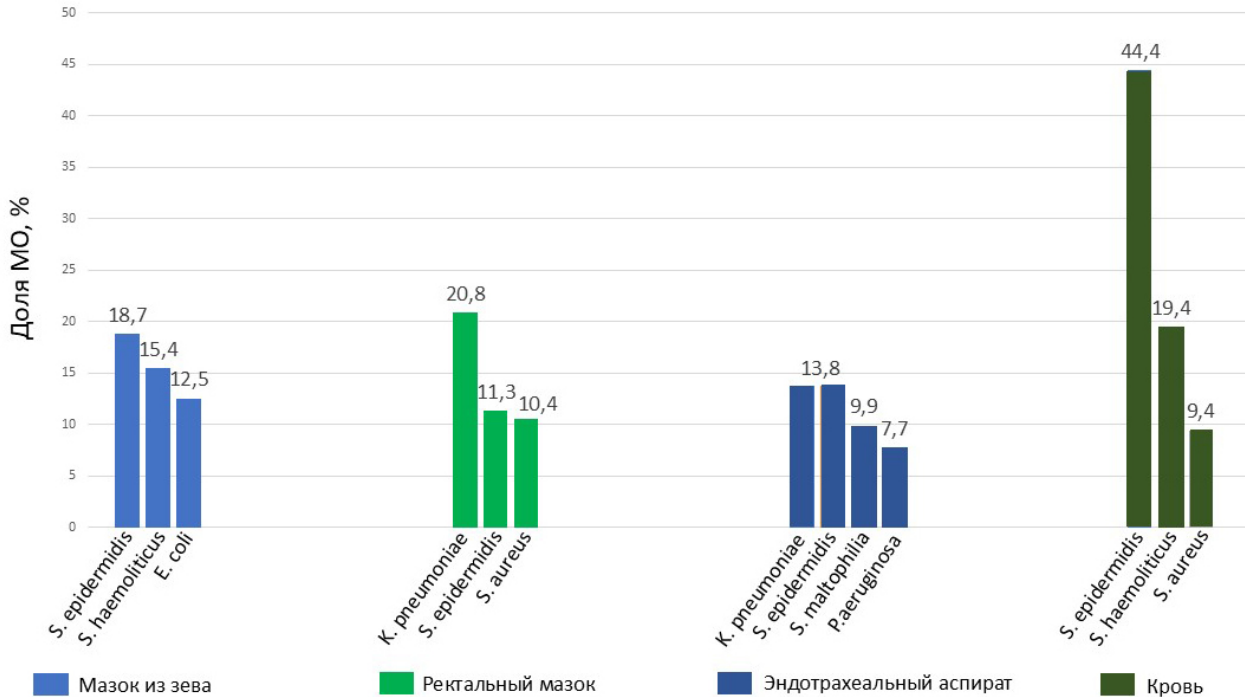


Рисунок 3 – Лидирующие микроорганизмы, выявленные в основных источниках биоматериалов.
Примечание: МО — микроорганизмы.

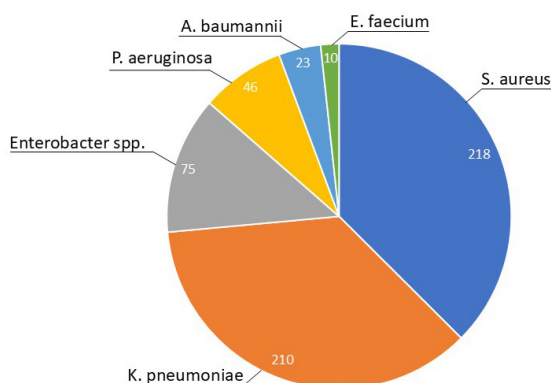


Рисунок 4 – Структура патогенов группы ESKAPE
Примечание: Данные представлены в виде абсолютных значений.

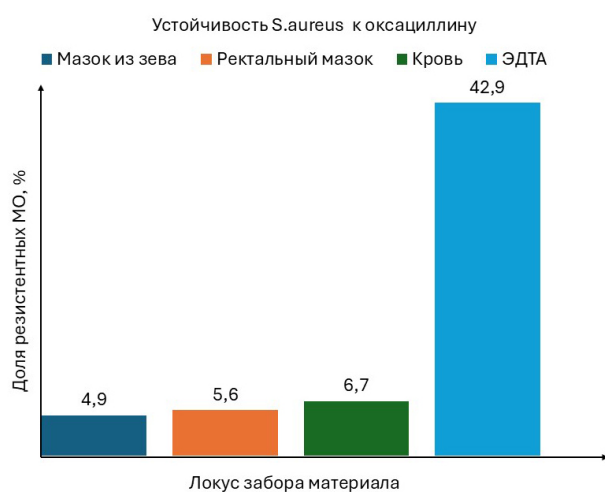


Рисунок 5 – Устойчивость *S. aureus* к оксациллину в зависимости от локуса забора биоматериала.
Примечание: МО — микроорганизмы; ЭДТА — ЭДТА — эндотрахеальный аспират.

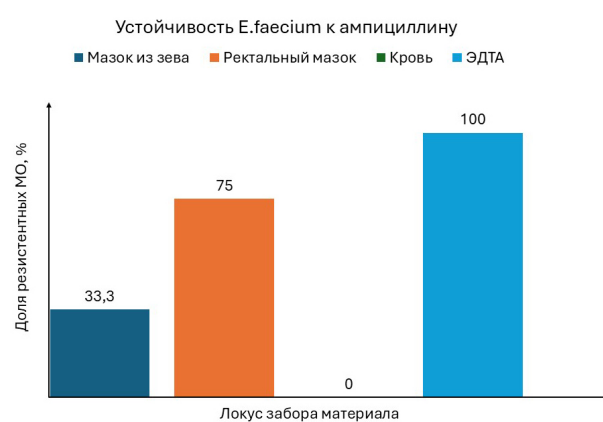


Рисунок 6 – Устойчивость *E. faecium* к ампициллину в зависимости от локуса забора биоматериала.
Примечание: МО — микроорганизмы; ЭДТА — ЭДТА — эндотрахеальный аспират.

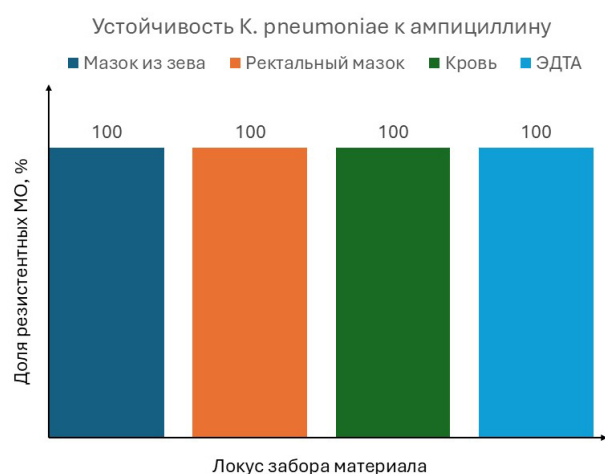


Рисунок 7 – Устойчивость *K. pneumoniae* к ампициллину в зависимости от локуса забора биоматериала.
Примечание: МО — микроорганизмы; ЭДТА — ЭДТА — эндотрахеальный аспират.

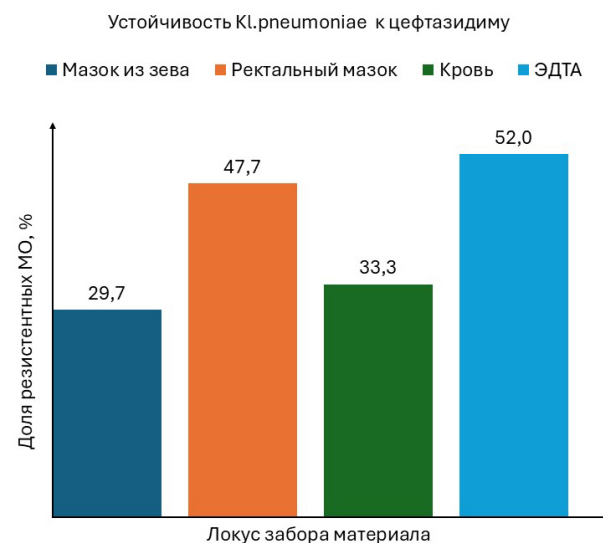


Рисунок 8 – Устойчивость *K. pneumoniae* к цефтазидиму в зависимости от локуса забора биоматериала.
Примечание: МО — микроорганизмы; ЭДТА — ЭДТА — эндотрахеальный аспират.

На локализацию и характер инфекционного процесса указывает локус определения МО. Наше исследование обнаружило преобладающий рост МО в образцах из нестерильных локусов (мазок из зева, ректальный мазок). Большого внимания заслуживает тот факт, что рост также был зафиксирован в локусах, в норме являющихся стерильными — в ЭДТА и крови — последнее указывает на развитие бактериемии и возможного сепсиса. По данным анализа 451 443 новорождённых в США частота внутрибольничной бактериемии составляла 2%, нескорректированный показатель заболеваемости — 1,1 на 1000 пациенто-дней (95% ДИ: от 1,0 до 1,2) [25]. При этом авторы обнаружили значительно большую заболеваемость для новорождённых с массой тела менее 750 г (14,2 на 1000 пациенто-дней; 95% ДИ: от 12,6 до 16,1).

В структуре выделенных нами МО лидировали представители грамположительной микрофлоры — 59,6% (1213). По данным ретроспективного эпидемиологического исследования продолжительностью 11 лет (с 2006 по 2016 гг., Швеция), грамположительные МО идентифицировали в 4 раза чаще у новорождённых с инфекциями кровотока в сравнении с грамотрицательными МО; наиболее часто встречающиеся возбудители были представлены КНС (53,8%) [26]. В проспективном кросс-секционном исследовании, включавшем новорождённых с НС, грамположительные МО были идентифицированы в 53,4% [27]. По данным ретроспективного анализа спектра патогенов, выявленных у новорождённых с НС (Китай), большая часть также принадлежала к грамположительным МО, при этом в общей структуре авторы определили лидерство КНС (41%) [28]. Аналогичные результаты были получены в обзоре литературы (30 источников в финальном анализе): КНС в качестве возбудителей НС идентифицировали в 40,23% [29]. Показательные результаты исследования возбудителей НС, включавшего 20-летний период (Южная Корея). Они установили абсолютное преобладание грамположительных МО (75,3%), среди которых основной вклад также вносили КНС [30].

Топ-5 возбудителей, определённых в нашем исследовании, включали *S. epidermidis* (386, 19,0%), *S. haemolyticus* (263, 12,9%), *S. aureus* (218, 10,7%), *K. pneumoniae* (210, 10,3%) и *E.coli* (188, 9,2%). *S. epidermidis*, являющийся представителем КНС, характеризуется высокой частотой определения у новорождённых в целом (будучи комменсалом, он колонизирует кожу, дыхательные пути, кишечник), а также представляет одну из основных причин позднего НС у недоношенных детей [31]. Его доминирование в нашем исследовании может быть связано как с его ролью в развитии инфекций (в большинстве случаев), так и с бессимптомным носительством, которое также является отрицательным прогностическим фактором [32].

Выявленный нами уровень резистентности

S. epidermidis к оксациллину составил 93,8%. Высокая частота определения данного возбудителя определила общий уровень резистентности стафилококков к оксациллину. Ретроспективный анализ данных новорождённых с НС свидетельствует о высоком уровне резистентности КНС к изоксазолилпенициллинам — 91,7% [26]. По данным ретроспективного описательного исследования медицинской документации новорождённых, поступивших в ОРПТ (Бразилия, 2015–2022 гг., $n=1610$), инфекции, вызванные оксациллин-резистентными стафилококками, встречались у 12%, из них *S. epidermidis* отвечал за 60,1% [33]. Инфекции, вызванные оксациллин-резистентными стафилококками, по данным I.C.D.S. Ferreira и соавт. (2024) связаны с пролонгацией госпитализации (от 10 до 46 дней) и повышенной смертностью (от 10,2 до 19,2%), Медиана времени от момента инфицирования до смерти составила 15 дней (IQR=8–40) [33]. По данным литературного обзора работ, посвящённых НС, J. Wang и соавт. (2022) обнаружили у *S. epidermidis* максимальную резистентность к таким АБП, как эритромицин и пенициллин [29].

Второй по частоте определения возбудитель, идентифицированный в нашем исследовании, *S. haemolyticus*, также характеризовался чрезвычайно высоким уровнем резистентности к оксациллину, — 86,7%. Являясь представителем КНС, данный МО типично колонизирует кожу. В современной клинической практике многие штаммы *S. haemolyticus* обнаруживают множественную лекарственную устойчивость, что делает их значимой причиной тяжёлого течения НС [34, 35].

Представители группы ESKAPE были определены в третьей части всех посевов в нашем исследовании — 582 (28,6%). Значимая роль МО группы ESKAPE в генезе инфекций у новорождённых подтверждается многими исследованиями. С. Tzalla и соавт. (2024), проанализировав всемирную базу данных о вспышках внутрибольничных заболеваний (Outbreak Database, <https://www.outbreak-database.com/Home.aspx>), установили, что основными патогенами у новорождённых в ОРПТ являлись *S. aureus* (24%) и *Klebsiella spp.* (20%) [19].

Характеристики пациентов с НС, вызванным *S. aureus*, доступно описаны в работе, демонстрирующей результаты ретроспективного исследования медицинской документации пациентов за 20-летний период (Австралия) [36]. Общая заболеваемость составила 0,10 на 1 тыс. младенцев, родившихся живыми, анализ обнаружил ее снижение после 2011 года (с 2001 по 2010 г. — 0,13/1000; с 2011 по 2020 — 0,07/1000). В качестве основного источника биоматериала для посевов, обнаруживших рост данного возбудителя, авторами был определён ЭДТА. Важным открытием являлось

обнаружение связи между инфицированием *S. aureus* и развитием последующих неврологических ухудшений [36].

Согласно нашим данным, единственным заслуживающим внимания аспектом в отношении оценки параметров чувствительности *S. aureus* к АБП являлось обнаружение у 17,1% штаммов резистентности к оксациллину и у 9,2% — к гентамицину. Это отличается от результатов, полученных F. Oldendorff и соавт. (2024) для популяции новорождённых с сепсисом в Швеции: авторы не обнаружили ни одного случая резистентности к изоксазолилпенициллинам, равно как и сколь угодно значимой резистентности к иным АБП [26]. Анализ параметров антибиотикорезистентности *S. aureus*, осуществлённый на основе данных пациентов педиатрического госпиталя в Пекине (период 2013–2022 гг.), обнаружил высокие уровни резистентности к пенициллину (89,5%) и эритромицину (73,8%) на фоне высокой чувствительности к линезолиду, ванкомицину, рифампицину и моксифлоксацину [37].

Следующий значимый возбудитель, занимающий четвертое место по частоте определения в популяции новорождённых в ОРИТ в нашем исследовании, — *K. pneumoniae* (210; 10,3%). Данный МО является одной из наиболее распространённых причин граммотрицательного сепсиса у новорождённых. Так, по данным V. Nordberg и соавт. (2024), *K. pneumoniae* занимали второе место после *E. coli*, составляя 18,7% (20 из 107) [38]. По данным нашего исследования, около половины всех штаммов *K. pneumoniae* обнаружили резистентность к цефтазидиму (48,8%), абсолютно все продемонстрировали устойчивость к ампициллину. Это отличает наши данные от результатов V. Nordberg и соавт. (2024), не обнаруживших значимой резистентности данного МО к протестированным АБП [38], но совпадает с данными, полученными T. You и соавт. (2020) в рамках ретроспективного анализа медицинской документации новорождённых с сепсисом, вызванным *K. pneumoniae* в Китае (период с 2000 по 2019 гг.): авторы обнаружили резистентность к ампициллину в 98,8%, цефтазидиму — в 71,5%, цефазолину — в 87,2%, цефотаксиму — в 82,6%. При этом у возбудителя сохранялась высокая чувствительность к аминогликозидам и фторхинолонам. [39]

Последний МО среди идентифицированных нами топ-5 возбудителей инфекций у новорождённых в ОРИТ — *E. coli* (188; 9,2%). В структуре возбудителей граммотрицательного сепсиса у новорождённых в Швеции данный МО был выявлен как основной (43,9%; 47 из 107) [38]. Ключевая выявленная нами характеристика *E. coli* — резистентность к цефтазидиму у 28,2% штаммов, к ампициллину у 64,9% штаммов и к сульфаметоксазолу триметоприму — у 28,2%. В этом отношении интересно сравнение с результатами ретроспективного когортного исследования,

включавшего данные медицинской документации новорождённых в ОРИТ с определением данного МО в посевах (США, 2009–2017 гг., $n=733$). Они обнаружили максимально высокие уровни резистентности к ампициллину (99,9%), аминогликозидам (99,7%), карбапенемам (91,8%), цефазолину (95,8%), цефтриаксону (91,5%) и сульфаметоксазолу триметоприму (94,2%) [40]. Резистентность *E. coli*, выделенных у новорождённых в стационарах, продемонстрирована в результатах многоцентрового исследования, проведённого в Китае (2021–2022 гг.): 75,5% штаммов были резистентны к цефотаксиму, 65,4% — к сульфаметоксазолу триметоприму, 48,4% — к ципрофлоксацину [41]. Выявленные нами уровни резистентности *E. coli* не столь значимы, как в приведённых выше работах, но, тем не менее, свидетельствуют о рисках антибиотикотерапии инфекций новорождённых, вызванных данным патогеном.

Такие МО, как *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, встречались в исследованной нами популяции в 2,3 и 1,1%, соответственно. По данным обзора K. Pillay и соавт. (2024) частота НС, вызываемого *A. baumannii*, составляет от 1 до 6% [42]. Несмотря на то, что опубликованные данные указывают на высокий уровень резистентности данного возбудителя и доминирование штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [43, 44], наше исследование не обнаружило подобных результатов; единственными АБП, к которым было обнаружено снижение чувствительности, являлись цефепим (17% резистентно) и сульфаметоксазол триметоприм (6,3% резистентно). *P. aeruginosa* — один из МО с минимальной частотой определения в нашей работе. В практике неонатальных ОРИТ данный возбудитель лидирующим не является, тем не менее, его выявление указывает на риск тяжёлого течения инфекционного процесса и сопряжено с высокой частотой летальных исходов. Среди граммотрицательных возбудителей НС в Швеции (анализ 11 лет практики) *P. aeruginosa* определялась в 3,7% случаях (4 из 107), при этом резистентности к АБП выявлено не было [38]. Наши данные обнаружили различный уровень резистентности *P. aeruginosa* ко всем протестированным АБП. К цефепиму 22,4% штаммов было резистентно, 64,1% имели промежуточную резистентность, к цефтазидиму — 30,5 и 65,8% соответственно. Также была отмечена резистентность к меропенему у 20,1%, и к амикацину — у 19,5%.

Ограничения исследования

В наше исследование вошли материалы посевов новорождённых, госпитализированных в крупнейшую специализированную клинику Российской Федерации, тем не менее, эти данные могут не отражать картину патогенов, характерную для всех регионов страны. Наше исследование

носило ретроспективный характер, в нем не проводилась оценка эффективности использованной АБП. Также в представленные данные не включена оценка клинических исходов в зависимости от типа выявленного возбудителя и параметров его антибиотикорезистентности, что будет являться следующим этапом нашей работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В популяции госпитализированных в ОРИТ новорождённых со средним гестационным возрастом $34,6 \pm 4,8$ нед. мы обнаружили достаточно высокую частоту выделения патогенов — 39,3%. Наибольшее число МО было выделено из зева (65,5%), прямой кишки (10,4%) и ЭДТА (8,9%). В структуре МО доминировала грамположительная микрофлора (59,6%). Анализ параметров антибиотикорезистентности позволил выявить высокий уровень резистентности стафилококков к оксациллину (71,2%). МО группы ESKAPE были определены в 28,6%, лидером являлся *S. aureus* (10,7%, из них 17% штаммов были резистентны к

оксациллину). *K. pneumoniae* являлась наиболее распространённым грамотрицательным МО (10,3%), практически половина штаммов имела резистентность к цефтазидиму (48,8%) и 100% — к ампициллину. *E. coli* — второй по частоте определения грамотрицательный МО, выявленный у новорождённых в ОРИТ (9,2%). Резистентность к цефтазидиму была определена у 28,2% штаммов, к ампициллину у 64,9% штаммов и к сульфаметоксазолу триметоприму — у 28,2%. *A. baumannii* и *Enterobacter spp.* характеризовались достаточно высокой чувствительностью ко всем протестированным АБП. Для *P. aeruginosa* минимальная чувствительность была обнаружена к цефепиму и цефтазидиму (13,5 и 3,7% соответственно). Полученные нам результаты обнаруживают рост уровней резистентности возбудителей, выявленных у новорождённых в ОРИТ, и указывают на важность динамического мониторинга чувствительности МО к основным АБП, используемым в практике ведения новорождённых в ОРИТ.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счёт Российского научного фонда № 23-73-30004, <https://rscf.ru/project/23-73-30004/>»

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.И. Бутранова — разработка идеи и проведение исследования, сбор и анализ данных, написание и редактирование черновика рукописи; А.А. Горбачева — сбор и анализ данных, редактирование черновика рукописи; С.К. Зырянов — критический пересмотр материала, сбор и анализ данных, утверждение окончательной версии рукописи; О.Г. Ни — проведение исследования, сбор и анализ данных. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Кулижников Г.В., Фурман Е.Г., Николенко А.В. Диагностическое значение лабораторных маркеров неонатального сепсиса у недоношенных детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2021. — Т. 100, № 1. — С. 95–100. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-95-100
- Дмитриев А.В., Заплатников А.Л. Неонатальный сепсис: современные диагностические возможности. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2022. — Т. 101, № 1. — С. 140–148. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-140-148
- Flannery D.D., Puopolo K.M., Hansen N.I., Sánchez P.J., Stoll B.J.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal infections: Insights from a multicenter longitudinal research collaborative // Semin Perinatol. — 2022. — Vol. 46, No. 7. — P. 151637. DOI: 10.1016/j.semperi.2022.151637
- Moftian N., Samad Soltani T., Mirnia K., Esfandiari A., Tabib M.S., Rezaei Hachesu P. Clinical Risk Factors for Early-Onset Sepsis in Neonates: An International Delphi Study // Iran J Med Sci. — 2023. — Vol. 48, No. 1. — P. 57–69. DOI: 10.30476/IJMS.2022.92284.2352
- Sewell E., Roberts J., Mukhopadhyay S. Association of Infection in Neonates and Long-Term Neurodevelopmental Outcome // Clin Perinatol. — 2021. — Vol. 48, No. 2. — P. 251–261. DOI: 10.1016/j.clp.2021.03.001
- Thomas R., Bijlsma M.W., Gonçalves B.P., Nakwa F.L., Velaphi S., Heath P.T. Long-term impact of serious neonatal bacterial infections on neurodevelopment // Clin Microbiol Infect. — 2024. — Vol. 30, No. 1. — P. 28–37. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.04.017
- Bedetti L., Corso L., Miselli F., Guidotti I., Toffoli C., Miglio R., Roversi M.F., Muttini E.D.C., Pugliese M., Bertoni N., Zini T., Mazzotti S., Lugli L., Lucaccioni L., Berardi A. Neurodevelopmental Outcome after Culture-Proven or So-Called Culture-Negative Sepsis in Preterm Infants // J Clin Med. — 2024. — Vol. 13, No. 4. — P. 1140. DOI: 10.3390/jcm13041140
- Odabasi I.O., Bulbul A. Neonatal Sepsis // Sisli Etfal

- Hastan Tip Bul. – 2020. – Vol. 54, No. 2. – P. 142–158. DOI: 10.14744/SEMB.2020.00236
9. Guo L., Han W., Su Y., Wang N., Chen X., Ma J., Liang J., Hao L., Ren C. Perinatal risk factors for neonatal early-onset sepsis: a meta-analysis of observational studies // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2023. – Vol. 36, No. 2. – P. 2259049. DOI: 10.1080/14767058.2023.2259049
 10. Seyoum K., Sahiledengle B., Kene C., Geta G., Gomora D., Ejigu N., Mesfin T., Kumar Chattu V. Determinants of neonatal sepsis among neonates admitted to neonatal intensive care units in ethiopian hospitals: A systematic review and meta-analysis // Heliyon. – 2023. – Vol. 9, No. 9. – P. e20336. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e20336
 11. Murthy S., Godinho M.A., Guddattu V., Lewis L.E.S., Nair N.S. Risk factors of neonatal sepsis in India: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, No. 4. – P. e0215683. DOI: 10.1371/journal.pone.0215683
 12. Belachew A., Tewabe T. Neonatal sepsis and its association with birth weight and gestational age among admitted neonates in Ethiopia: systematic review and meta-analysis // BMC Pediatr. – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 55. DOI: 10.1186/s12887-020-1949-x
 13. Lloyd L.G., Bekker A., Van Weissenbruch M.M., Dramowski A. Healthcare-associated Infections in Very Low Birth-weight Infants in a South African Neonatal Unit: Disease Burden, Associated Factors and Short-term Outcomes // Pediatr Infect Dis J. – 2022. – Vol. 41, No. 11. – P. 911–916. DOI: 10.1097/INF.0000000000003666
 14. Оленев А.С., Конопляников А.Г., Сонголова Е.Н., Стецюк О.В. Колонизация беременных стрептококком группы В: современное представление проблемы // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 182–193. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.284
 15. Ferorelli D., Goffredo V.M., Graziano E., Mastrapasqua M., Telegrafo M., Vinci A., Visci P., Benevento M., Zotti F., Foglianese A., Panza R., Solarino B., Dell'Erba A., Laforgia N. Quality improvement in neonatal care through enhanced patient safety and clinical risk management: a before-and-after study about neonatal sepsis // Front Med. – 2024. – Vol. 11. – P. 1430853. DOI: 10.3389/fmed.2024.1430853
 16. Карпова А.Л., Мостовой А.В., Мартиросян С.В., Орлова О.Е., Карпов Л.Н., Заплатников А.Л. Ранний неонатальный сепсис, вызванный *Haemophilus influenza* // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 366–375. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.415
 17. Glaser M.A., Hughes L.M., Jnah A., Newberry D. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies // Adv Neonatal Care. – 2021. – Vol. 21, No. 1. – P. 49–60. DOI: 10.1097/ANC.0000000000000769
 18. Pan T., Zhu Q., Li P., Hua J., Feng X. Late-onset neonatal sepsis in Suzhou, China // BMC Pediatr. – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 261. DOI: 10.1186/s12887-020-02103-y
 19. Tzialla C., Berardi A., Mondì V., On Behalf Of The Study Group Of Neonatal Infectious Diseases. Outbreaks in the Neonatal Intensive Care Unit: Description and Management // Trop Med Infect Dis. – 2024. – Vol. 9, No. 9. – P. 212. DOI: 10.3390/tropicalmed9090212
 20. Parmigiani S., Bevilacqua G. Can we reduce worldwide neonatal mortality? // Acta Biomed. – 2022. – Vol. 93, No. 5. – P. e2022294. DOI: 10.23750/abm.v93i5.13225
 21. Mahtab S., Madhi S.A., Baillie V.L., Els T., Thwala B.N., Onyango D., Tippet-Barr B.A., Akelo V., Igunza K.A., Omore R., Arifeen S.E., Gurley E.S., Alam M., Chowdhury A.I., Rahman A., Bassat Q., Mandomando I., Ajanovic S., Siteo A., Varo R., Sow S.O., Kotloff K.L., Badji H., Tapia M.D., Traore C.B., Ogbuanu I.U., Bunn J., Luke R., Sannoh S., Swarray-Deen A., Assefa N., Scott J.A.G., Madrid L., Marami D., Fentaw S., Diaz M.H., Martines R.B., Breiman R.F., Madewell Z.J., Blau D.M., Whitney C.G.; CHAMPS Consortium. Causes of death identified in neonates enrolled through Child Health and Mortality Prevention Surveillance (CHAMPS), December 2016 -December 2021 // PLOS Glob Public Health. – 2023. – Vol. 3, No. 3. – P. e0001612. DOI: 10.1371/journal.pgph.0001612
 22. Jansen S.J., Lopriore E., van der Beek M.T., Veldkamp K.E., Steggerda S.J., Bekker V. The road to zero nosocomial infections in neonates-a narrative review // Acta Paediatr. – 2021. – Vol. 110, No. 8. – P. 2326–2335. DOI: 10.1111/apa.15886
 23. Cernada M., De Alba Romero C., Fernández-Colomer B., González-Pacheco N., González M., Couce M.L.; en representación del Comité de Estándares y la Comisión de Infección Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología. Health care-associated infections in neonatology // An Pediatr. – 2024. – Vol. 100, No. 1. – P. 46–56. DOI: 10.1016/j.anpede.2023.12.004
 24. Huang J., Cayabyab R., Cielo M., Ramanathan R. Incidence, Risk Factors, Short-term Outcomes, and Microbiome of Ventilator-associated Pneumonia in Very-low-birth-weight Infants: Experience at a Single Level III Neonatal Intensive Care Unit // Pediatr Infect Dis J. – 2024. DOI: 10.1097/INF.0000000000004440
 25. Prochaska E.C., Xiao S., Colantuoni E., Clark R.H., Johnson J., Mukhopadhyay S., Kalu I.C., Zerr D.M., Reich P.J., Roberts J., Flannery D.D., Milstone A.M.; CDC Prevention Epicenters Program. Hospital-Onset Bacteremia Among Neonatal Intensive Care Unit Patients // JAMA Pediatr. – 2024. – Vol. 178, No. 8. – P. 792–799. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2024.1840
 26. Oldendorff F., Nordberg V., Giske C.G., Navér L. A decade of neonatal sepsis in Stockholm, Sweden: Gram-positive pathogens were four times as common as Gram-negatives // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2024. – Vol. 43, No. 5. – P. 959–968. DOI: 10.1007/s10096-024-04809-8
 27. Sorsa A. Epidemiology of Neonatal Sepsis and Associated Factors Implicated: Observational Study at Neonatal Intensive Care Unit of Arsi University Teaching and Referral Hospital, South East Ethiopia // Ethiop J Health Sci. – 2019. – Vol. 29, No. 3. – P. 333–342. DOI: 10.4314/ejhs.v29i3.5
 28. Guo J., Luo Y., Wu Y., Lai W., Mu X. Clinical Characteristic and Pathogen Spectrum of Neonatal Sepsis in Guangzhou City from June 2011 to June 2017 // Med Sci Monit. – 2019. – Vol. 25. – P. 2296–2304. DOI: 10.12659/MSM.912375
 29. Wang J., Zhang H., Yan J., Zhang T. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance

- of bacterial pathogens in neonatal sepsis // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2022. – Vol. 35, No. 5. – P. 861–870. DOI: 10.1080/14767058.2020.1732342
30. Song W.S., Park H.W., Oh M.Y., Jo J.Y., Kim C.Y., Lee J.J., Jung E., Lee B.S., Kim K.S., Kim E.A. Neonatal sepsis-causing bacterial pathogens and outcome of trends of their antimicrobial susceptibility a 20-year period at a neonatal intensive care unit // Clin Exp Pediatr. – 2022. – Vol. 65, No. 7. – P. 350–357. DOI: 10.3345/cep.2021.00668
 31. Marchant E.A., Boyce G.K., Sadarangani M., Lavoie P.M. Neonatal Sepsis Due to Coagulase-Negative Staphylococci // Clin Dev Immunol. – 2013. – Vol. 2013. – P. 586076. DOI: 10.1155/2013/586076
 32. Le K.Y., Villaruz A.E., Zheng Y., He L., Fisher E.L., Nguyen T.H., Ho T.V., Yeh A.J., Joo H.S., Cheung G.Y.C., Otto M. Role of Phenol-Soluble Modulins in *Staphylococcus epidermidis* Biofilm Formation and Infection of Indwelling Medical Devices // J Mol Biol. – 2019. – Vol. 431. – P. 3015–3027. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.03.030
 33. Ferreira I.C.D.S., Menezes R.P., Jesus T.A., Lopes M.S.M., Araújo L.B., Ferreira D.M.L.M., Röder D.V.D.B. Oxacillin-resistant *Staphylococcus spp.*: Impacts on fatality in a NICU in Brazil – confronting the perfect storm // Biomed Pharmacother. – 2024. – Vol. 179. – P. 117373. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117373
 34. Magnan C., Morsli M., Salipante F., Thiry B., Attar J.E., Maio M.D., Safaria M., Tran T.A., Dunyach-Remy C., Ory J., Richaud-Morel B., Sotto A., Pantel A., Lavigne J.P. Emergence of multidrug-resistant *Staphylococcus haemolyticus* in neonatal intensive care unit in Southern France, a genomic study // Emerg Microbes Infect. – 2024. – Vol. 13, No. 1. – P. 2353291. DOI: 10.1080/22221751.2024.2353291
 35. Westberg R., Stegger M., Söderquist B. Molecular Epidemiology of Neonatal-Associated *Staphylococcus haemolyticus* Reveals Endemic Outbreak // Microbiol Spectr. – 2022. – Vol. 10, No. 6. – P. e0245222. DOI: 10.1128/spectrum.02452-22
 36. Shadbolt R., We M.L.S., Kohan R., Porter M., Athalye-Jape G., Nathan E., Shrestha D., Strunk T. Neonatal *Staphylococcus aureus* sepsis: a 20-year Western Australian experience // J Perinatol. – 2022. – Vol. 42, No. 11. – P. 1440–1445. DOI: 10.1038/s41372-022-01440-3
 37. Wang L., Zhen J.H., Dong F., Lyu Z.Y. Cross-sectional Hospital-based Investigation on Clinical Characteristics of Pediatric *Staphylococcus aureus* Isolates in a Beijing Hospital from 2013 to 2022 // Infect Drug Resist. – 2024. – Vol. 17. – P. 4899–4912. DOI: 10.2147/IDR.S486832
 38. Nordberg V., Iversen A., Tidell A., Ininbergs K., Giske C.G., Navér L. A decade of neonatal sepsis caused by gram-negative bacilli—a retrospective matched cohort study // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2021. – Vol. 40, No. 9. – P. 1803–1813. DOI: 10.1007/s10096-021-04211-8
 39. You T., Zhang H., Guo L., Ling K.R., Hu X.Y., Li L.Q. Differences in clinical characteristics of early- and late-onset neonatal sepsis caused by *Klebsiella pneumoniae* // Int J Immunopathol Pharmacol. – 2020. – Vol. 34. – P. 2058738420950586. DOI: 10.1177/2058738420950586
 40. Flannery D.D., Akinboyo I.C., Mukhopadhyay S., Tribble A.C., Song L., Chen F., Li Y., Gerber J.S., Puopolo K.M. Antibiotic Susceptibility of *Escherichia coli* Among Infants Admitted to Neonatal Intensive Care Units Across the US From 2009 to 2017 // JAMA Pediatr. – 2021. – Vol. 175, No. 2. – P. 168–175. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.4719
 41. Guo Y., Xiao R., Feng J., Wang X., Lai J., Kang W., Li Y., Zhu X., Ji T., Huang X., Pang D., An Y., Meng L., Wang Y. Distribution of virulence genes and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated from hospitalized neonates: A multi-center study across China // Heliyon. – 2024. – Vol. 10, No. 16. – P. e35991. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e35991
 42. Pillay K., Ray-Chaudhuri A., O'Brien S., Heath P., Sharland M. *Acinetobacter spp.* in neonatal sepsis: an urgent global threat // Front Antibiot. – 2024. – Vol. 3. – P. 1448071. DOI: 10.3389/frabi.2024.1448071
 43. Elvan Tüz A., Tekin D., Ekemen Keleş Y., Şahin A., Üstündağ G., Taşar S., Kara Aksay A., Karadağ Öncel E., Yılmaz D. Clinical Reflections of *Acinetobacter* Infections in Children in a Quaternary-Care Hospital: A Five-Year Single-Center Experience // Turk Arch Pediatr. – 2024. – Vol. 59, No. 1. – P. 38–42. DOI: 10.5152/TurkArchPediatr.2024.23153
 44. Mohamed R.A.E., Moustafa N.M., Mahmoud F.M., Elsaadawy Y.S., Aziz H.S.A., Gaber S.A.B., Hussin A.M., Seadawy M.G. Whole-genome sequencing of two multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from a neonatal intensive care unit in Egypt: a prospective cross-sectional study // BMC Microbiol. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – P. 362. DOI: 10.1186/s12866-024-03482-3

АВТОРЫ

Бутранова Ольга Игоревна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; научный сотрудник ИФХЭ РАН. ORCID ID: 0000-0001-7729-2169. E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Горбачева Анастасия Андреевна – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; инженер-исследователь ИФХЭ РАН; врач-клинический фармаколог ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ». ORCID ID: 0009-0003-9721-6931. E-mail: gorbacheva_aa@pfur.ru

Зырянов Сергей Кенсаринович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН; главный научный сотрудник ИФХЭ РАН; заместитель главного врача ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗМ. ORCID ID: 0000-0002-6348-6867. E-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Ни Оксана Геннадьевна – заведующая отделением клинической фармакологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ». ORCID ID: 0000-0003-0994-0579. E-mail: ni.oksana@gmail.com