UOT: 579.252.55:615.33:616:9

Антибиотикорезистентность у детей неонатального возраста

[1]Н.Ф. Муталибова, [2]М.З. Гулиева

[1] Азербайджанский Государственний Институт Усовершенствования врачей им.А.Алиева, Кафедра микробиологии и эпидемиологии, г.Баку

[2]Международный госпиталь Бонадеа, Баку, Азербайджан

Резюме: Целью настоящего исследования было изучение устойчивости к антибиотикам бактериальных изолятов, выделенных из мочи, крови, фекалий, мокроты и бронхоальвеолярного лаважа 14 детей в возрасте от 1 недели до 6 лет. Исследование проводилось с декабря 2022 года по февраль 2023 года в госпитале Liv Bonadea. Выявление возбудителя проводили с использованием автоматизированного микробиологического анализатора Vitek2 и масс-спектрометра Vitek MS, чувствительность к антибиотикам выявляли диско-диффузионным методом. Для культивирования бактерий были использованы среды Мюллера-Хинтона, Сабуро, кровяной и эозин-метиленовый агар. У 3 детей неонатального возраста были обнаружены резистентные бактерии ко всем испытуемым антибиотикам. Это были Serratia marcescens в крови, Klebsiella pneumonia в крови и Acinetobacter baumanii в бронхоальвеолярном лаваже. У 7 детей в возрасте от 2 месяцев до 4 лет были выявлены резистентные к цефалоспоринам 2 и 3 поколений E.coli и Kl.pneumonia. Лишь у 2 детей в возрасте 4 и 6 лет были выявлены чувствительные ко всем вышеперечисленным антибиотикам E.faecalis и E.coli. Выявление полирезистентных штаммов бактерий у детей неонатального возраста вызывает крайнюю степень тревоги. Возникает необходимость детального изучения развития антибиотикорезистентности в раннем неонатальном возрасте.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, дети неонатального возраста, полирезистентные бактерии

По данным ВОЗ, инфекции, вызванные бактериями со множественной лекарственной устойчивостью, приводят ежегодно к 700 000 смертей, из которых около 200 000 - новорожденные. В Европе инфекции у детей, вызванные полирезистентными бактериями, могут составлять до 30% от общего числа случаев. В регионах Ближнего Востока у 90% новорожденных с сепсисом, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, были выявлены резистентные бактерии [1]; в некоторых районах Юго-Восточной Азии у 83% детей были обнаружены E. coli, устойчивая к антибиотикам первого ряда [2]; в странах Африки к югу от Сахары было обнаружено, что 66% сепсиса и менингита новорожденных вызываются бактериями, устойчивыми к антибиотикам [3].

Согласно прогнозу ВОЗ, если тенденция к росту антимикробной резистентности останется неизменной, к 2050 году лекарственно-устойчивые заболевания могут ежегодно вызывать 10 миллионов смертей, при этом оценочные ежегодные затраты на системы здравоохранения и экономические потери составят около 300 миллиардов долларов США [4,5]. В условиях возрастающей антибиотикорезистентности миру грозит постантибиотическая эра, когда обычные инфекции снова окажутся смертельно опасными,

особенно для детей, которые часто подвергаются инфекциям и, следовательно, селективному противомикробному лечению. В группе особого риска находятся новорожденные в возрасте до недели (раннего неонатального возраста) из-за присутствия популяций полирезистентных бактерий в их желудочно-кишечном тракте, вероятно, из-за воздействия бактерий, попадающих в их организм во время и сразу после родов [6,7,8,9,10]

Проблема антимикробной резистентности актуализировалась за последние годы и в нашей стране как следствие злоупотребления антибиотиками в медицине, сельском хозяйстве, животноводстве, а также ветеринарии [11].

Вышеуказанное обусловило проведение данного исследования, целью которого было изучение резистентности бактериальных изолятов, полученных от детей в возрасте до 5 лет. Исследование проводилось с декабря 2022 по февраль 2023 года.

Изученные бактериальные штаммы были выделены из мочи, мокроты, крови и бронхоальвеолярного аспирата 14 больных детей в госпитале Liv Bonadea. Выявление возбудителя проводили с использованием автоматизированного микробиологического анализатора Vitek2 и масс-спектрометра Vitek MS, чувствительность к антибиотикам выявляли диско-диффузионным методом. Для культивирования бактерий были использованы среды Мюллера-Хинтона, Сабуро, кровяной и эозин-метиленовый агар.

Таблица 1
Чувствительность к антибиотикам бактерий, выделенных у детей в госпитале Liv Bonadea (%)

Антибиотики	*Kl.pneumonia*		*A.baumannii*		*S.marcescens*		*Ps.aeruginosa*	
	Чувствительные	Устойчивые	Чувстви-тельные	Устойчивые	Чувствительные	Устойчивые	Чувствительные	Устойчивые
Amikacin	0	100	0	100	0	100	100	0
Amoxicillin/Clavulanic Acid	0	100	0	100	0	100	100	0
Ampicillin	0	100	0	100	0	100	100	0
Cefepıme	0	100	0	100	0	100	100	0
Cefixime	0	100	0	100	0	100	100	0
Ceftazidime	0	100	0	100	0	100	100	0
Ceftriaxone	33,3	66,6	0	100	0	100	100	0
Cefuroxime	0	100	0	100	0	100	100	0
Cefuroxime Axetil	0	100	0	100	0	100	100	0
Ciprofloxacin	33,3	66,6	0	100	0	100	50	50
Ertapenem	66,6	33,3	0	100	0	100	100	0
Gentamicin	33,3	66,6	0	100	0	100	50	50
Imipenem	66,6	33,3	0	100	0	100	100	0
Levofloxacin	33,3	66,6	0	100	0	100	100	0
Meropenem	66,6	33,3	0	100	0	100	100	0
Piperacıllın	33,3	66,6	0	100	0	100	100	0
Piperacillin/Tazobactam	33,3	66,6	0	100	0	100	50	50
Colistin	66,6	33,3	0	100	0	100	100	0

У 3 детей неонатального возраста были обнаружены резистентные бактерии ко всем испытуемым антибиотикам, а именно *Serratia marcescens* в крови, *Klebsiella pneumonia* в крови и *Acinetobacter baumanii* в бронхоальвеолярном аспирате. У 7 детей в возрасте от 2 месяцев до 4 лет были выявлены резистентные к цефалоспоринам II и III поколений

Escherichia coli (4 детей) и *Kl.pneumonia* (3 детей). Лишь у 2 детей в возрасте 4 и 6 лет были выявлены чувствительные ко всем вышеперечисленным антибиотикам *Enterococcus faecalis* и *E.coli*.

Таблица 2
Чувствительность к антибиотикам бактерий, выделенных у детей в госпитале Liv Bonadea, % (продолжение)

Антибиотики	*S.enterica*		*St.hominis*		*E.faecalis*		*E.coli*	
	Чувствительные	Устойчивые	Чувствительные	Устойчивые	Чувствительные	Устойчивые	Чувствительные	Устойчивые
Amikacin	0	100	0	100	100	0	0	100
Amoxicillin/Clavulanic Acid	0	100	100	0	100	0	0	100
Ampicillin	0	100	100	0	100	0	0	100
Cefepıme	100	0	100	0	100	0	0	100
Cefixime	0	100	100	0	100	0	0	100
Ceftazidime	25	75	100	0	100	0	0	100
Ceftriaxone	50	50	100	0	100	0	0	100
Cefuroxime	0	100	25	75	100	0	0	100
Cefuroxime Axetil	50	50	25	75	100	0	50	50
Ciprofloxacin	25	75	100	0	100	0	50	50
Ertapenem	75	25	100	0	100	0	25	75
Gentamicin	0	100	100	0	100	0	0	100
Imipenem	75	25	100	0	100	0	25	75
Levofloxacin	50	50	100	0	100	0	25	75
Meropenem	50	50	100	0	100	0	50	50
Piperacıllın	25	75	25	75	100	0	0	100
Piperacillin/Tazobactam	25	75	100	0	100	0	25	75
Colistin	100	0	100	0	100	0	50	50

Как видно из результатов исследования, высокую степень резистентности действию антибиотиков проявили микроорганизмы из списка “приоритетных патогенов”, признанных ВОЗ в 2017 году как представляющие наибольшую угрозу для здоровья человека - бактерий видов *A.baumannii, Kl.pneumonia, E.coli* [12]. Бактерии вида *Acinetobacter baumannii*, которые еще недавно выделяли лишь из водоемов, с кожи подмышечных впадин и стоп жителей стран жаркого климата, в настоящее время нередко являются возбудителями различных инфекций и отличаются высоким уровнем устойчивости к антибиотикам, как это было обнаружено и в нашем исследовании [13].

В научной литературе последних лет описывается выявляемость грамотрицательной флоры в изолятах крови и мочи больных составляет приблизительно 53%, при этом лидирует по числу встречаемости *E.coli*, затем *Kl.pneumoniae* и *A.baumannii*. В нашем исследовании в изолятах от больных детей больше высеивалась *Kl.pneumoniae* (43,2%).

В настоящее время *Kl.pneumoniae* среди условно-патогенных микроорганизмов отличается наибольшим числом детерминант резистентности, что, по мнению ряда авторов, нередко сочетается с генами вирулентности и гипермукоидным типом штаммов [14,15,16,17].

Полирезистентные грамотрицательные бактерии были выявлены у 3 детей неонатального возраста, что вызывает крайнюю тревогу и требует незамедлительного поиска путей решения данной проблемы. Дети в таком возрасте могут инфицироваться резистентными штаммами бактерий от матерей во время или сразу же после родов или в медицинских стационарах.

Довольно высокая чувствительность к исследованным антибиотикам, обнаруженная у бактерии вида *St.hominis,* связана, по всей видимости, с нечастым диагностированием этого патогена в рутинных лабораторных исследованиях, так как данный вид условно-патогенных стафилококков является частью нормальной микрофлоры человека, и пусковым механизмом для его колонизации других тканей и органов организма является значительное снижение иммунитета [18].

Чувствительные ко всем применявшимся антибиотикам *E faecalis* и *E.coli* были обнаружены у детей 4 и 6 лет, не имевшие в анамнезе длительного пребывания в стационаре.

Таким образом, выявленные в данном исследовании полирезистентные штаммы бактерий у детей неонатального возраста требуют разработки стратегии управления антимикробными препаратами, включающую в себя регулярный аудит и пересмотр местных назначений противомикробных препаратов, точность дозирования антибиотиков с учетом физиологических процессов развития ребенка, быстрое и точное определение чувствительности к противомикробным препаратам для предотвращения распространения AMP и своевременного выбора адекватного противомикробного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wellcome Trust, UK Government. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations (The Review on Antimicrobial Resistance). 2016

2. Luyt C.E., Bréchot N., Trouillet J.L., Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive, care unit // Crit. Care. 2014, 18, p. 480

3. Okomo U., Akpalu E.N.K., Le Doare K. et al. Aetiology of invasive bacterial infection and antimicrobial resistance in neonates in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis in line with the STROBE-NI reporting guidelines // Lancet Infect. Dis., 2019, 19, p.1219-1234

4. Roope L.S.J., Smith R.D., Pouwels K.B. et al. The challenge of antimicrobial resistance: what economics can contribute // Science, 2019, 364, p.4679

5. Johnston K.J., Thorpe K.E., Jacob J.T., Murphy D.J. The incremental cost of infections associated with multidrug-resistant organisms in the inpatient hospital setting-A national estimate // Health Serv. Res. 2019, 54, p. 782-792

6. Naylor N.R., Atun R., Zhu N. et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: A systematic literature review. Antimicrob // Resist. Infect. Control. 2018, 7, p.58

7. Barrasa-Villar J.I., Aibar-Remón C., Prieto-Andrés P. et al. Impact on Morbidity, Mortality, and Length of Stay of Hospital-Acquired Infections by Resistant Microorganisms // Clin. Infect. Dis. 2017, 65, p.644–652

8. Eck A., Rutten N.B.M.M. et al. Neonatal microbiota development and the effect of early life antibiotics are determined by two distinct settler types // PLoS ONE, 2020, 15:e0228133

9. Tchesnocova V.L., Rechkina E., Chan D., et al. Pandemic uropathogenic fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* have enhanced ability to persist in the gut and cause bacteriuria in healthy women // Clin Infect Dis., 2020, 70(5), p.937-939

10. Le Doare K., Barker C.I., Irwin A., Sharland M. Improving antibiotic prescribing for children in the resource-poor setting // Br. J. Clin. Pharmacol. 2015, 79, p.446–455

11. Гасанов А.М. Использование бактериальных препаратов при пастереллезной инфекции. Научный вестник Львовского Национального Университета Ветеринарной Медицины и Биотехнологии, 2019, т.21, с 114-116

12. https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed

13. Bogomolova NS, Bolshakov LV, Kuznetsova SM. Problem of treatment for pyo-inflammatory complications caused by Acinetobacter // Anesteziologiya i Reanimatologiya, 2014 N1, p.26-32.

14. Анганова Е.В., Ветохина А.В., Распопина Л.А. и др. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* // Журнал Микробиология. 2017. №5, с. 70-77.

15. Tapalskiy D.V., Petrovskaya T.A., Kozlova A.I. et al. Potentiation of antimicrobial activity of colistin with antibiotics of different groups against multidrug- and extensively drug-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* // Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, 2020, 22(2), p.128-136

16. Zerr D.M., Miles-Jay A., Kronman M.P. et al. Previous Antibiotic Exposure Increases Risk of Infection with Extended-Spectrum-β-Lactamase- and AmpC-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Pediatric Patients. Antimicrob // Agents Chemother. 2016, 60, p.4237-4243

17. Gu D., Dong N., Zheng Z. et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study // Lancet Infect Dis. 2017, 18(1), p.37-46.

18. Heilmann C., Ziebuhr W., Becker K. Are coagulase-negative staphylococci virulent? // Clin Microbiol Infect. 2019, 25(9), p.1071-1080.

Yenidoğulmuş uşaqlarda antibiotik müqaviməti

[1]N.F. Mütəllibova, [2]M.Z. Quliyeva

[1]Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Mikrobiologiya və Epidemiologiya kafedrası, Bakı
[2]Bonadea Beynəlxalq Xəstəxanası, Bakı

Xülasə: Bu tədqiqatın məqsədi 1 həftədən 6 yaşa qədər olan 14 uşağın sidik, qan, nəcis, bəlğəm və bronxoalveolar əkilməsi nəticəsində təcrid olunmuş bakterial izolatların antibiotiklərə qarşı müqavimətini araşdırmaq idi. Tədqiqat 2022-ci ilin dekabrından 2023-cü ilin fevralına qədər Liv Bonadea Xəstəxanasında aparılıb. Patogen avtomatlaşdırılmış mikrobioloji analizator Vitek2 və Vitek MS kütləvi spektrometrindən istifadə etməklə müəyyən edilib, antibiotiklərə həssaslıq disk diffuziya üsulu ilə müəyyən edilib. Bakteriyaların becərilməsi üçün Mueller-Hinton, Sabouraud, qan və eozin-metilen agar mühitlərindən istifadə edilmişdir. 3 yeni doğulmuş uşaqda bütün sınaqdan keçirilmiş antibiotiklərə davamlı bakteriyalar aşkar edilmişdir. Bunlar qanda Serratia marcescens, qanda Klebsiella pnevmoniyası və bronxoalveolyar yuyulmada Acinetobacter baumanii idi. 2 aydan 4 yaşa qədər olan 7 uşaqda 2-ci və 3-cü nəsil sefalosporinlərə davamlı E.coli və Kl.pneumonia aşkar edilmişdir. 4 və 6 yaşlı yalnız 2 uşaqda E.faecalis və E.coli yuxarıda göstərilən bütün antibiotiklərə həssas olduğu aşkar edilmişdir. Neonatal yaşda olan uşaqlarda çoxlu dərmanlara davamlı bakteriya ştammlarının müəyyən edilməsi son dərəcə narahatedicidir. Erkən neonatal yaşda antibiotik müqavimətinin inkişafının ətraflı öyrənilməsinə ehtiyac var.

Açar sözlər: antibiotik rezistentlik, neonatal yaşlı uşaqlar, polirezistent bakteriyalar

Antibiotic resistance in neonatal children

[1] N.F.Mutalibova N.F., [2] M.Z.Guliyeva

[1]Azerbaijan State Medical Training Institute named after A. Aliyev, Department of Microbiology and Epidemiology, Baku
[2]Liv Bonadea hospital, Baku

Summary: The aim of this study was to investigate the antibiotic resistance of bacterial isolates isolated from urine, blood, faeces, sputum and bronchoalveolar lavage of 14 children aged 1 week to 6 years. The study was conducted from December 2022 to February 2023 at Liv Bonadea Hospital. The pathogen was detected using an analyzer Vitek2 and a Vitek MS, sensitivity to antibiotics was detected by the disk diffusion method. Resistant bacteria to all tested antibiotics were found in 3 neonatal children. These were S.marcescens in blood, Kl.pneumonia in blood, and A.baumanii in bronchoalveolar lavage. E.coli and Kl.pneumonia resistant to cephalosporins of the 2nd and 3rd generations were found in 7 children aged 2 months to 4 years. Only in 2 children aged 4 and 6 years, E.faecalis and E.coli sensitive to all of the above antibiotics were identified. The detection of multidrug-resistant bacterial strains in neonatal children is extremely alarming. There is a need for a detailed study of the development of antibiotic resistance in early neonatal age.

Key words: antibiotic resistance, neonatal children, multiresistant bacteria

Daxil olub: 06.11.2023