

Преглед на микробиологичните причинители при деца с параневмонични плеврални усложнения за периода от 1998 г. до 2010 г.

Д-р Христо Шивачев,¹ проф. Огнян Бранков,¹ д-р Цано Чалашканов,² доц. Румяна Андонова,³ д-р Христо Пседерски³

¹Отделение по детска гръдна хирургия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

²Отделение по клинична микробиология, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

³Отделение по детска реанимация и интензивна терапия, УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“

Резюме

Увод: Честотата на параневмоничните плеврални усложнения (ППУ) в детската възраст е 0.4–6/1000. Във възрастовата група под 19 години се отчита увеличение на честотата на заболяването от 13% през 1994 г. до 41% през 1997 г. В наши дни плевралната течност често е стерилна поради прилагането на антибиотици (най-често още в доболничната помощ) преди взимането на микробиологично изследване. В настоящето изложение ние си поставихме за цел да анализираме причинителите на ППУ в детската възраст, да отчетем промените в микробиологичния фон и да потърсим причините за увеличаване на заболяването след 2003 г.

Материал и методи: За периода 1998–2010 г. в Отделението по детска гръдна хирургия на Секция по детска хирургия към УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ са лекувани 268 деца с параневмонични плеврални усложнения (ППУ), възникнали вследствие на остра бактериална пневмония. Разпределението по пол е 160 момчета: 108 момичета (1.48:1). За целта на изследването са събрани и обработени данните от анамнезата – предшествващи заболявания, начало на заболяването, антибиотично лечение преди постъпването в отделението, данните от микробиологичните резултати – изследвани са материали от долни дихателни пътища (храчка и трахео-бронхиален секрет), плеврални ексудати и пунктати, фибринови налепи и белодробна тъкан, хемокултури и материали за анаеробно изследване, както и данните от проведеното антибиотично лечение в отделението.

Заключение: Установеното нарастване на заболяването с 6.3/100 и подчертаната сезонност след 2003 г. свързваме със значителната промяна в микробиологичния фон. Многократно е нараснала консумацията на антибиотични препарати общо. Трябва да отчетем динамиката във вида на микробиологичните причинители. През 90-те години по наши данни преобладаваща е Грам (-) флора, докато в края на 90-те години и в периода на настоящия анализ Грам (+) флора доминира при децата с параневмонични плеврални усложнения. Спектърът на микроорганизмите се е променил значително като видове, но като процентно съотношението на Гр (+) към Гр (-) е 72% към 28%. Както са и световните тенденции, Гр (+) флора превалява през втория период.

Ключови думи: параневмонични плеврални усложнения (ППУ), микробиологичен фон.

Microbiological characteristic of pediatric parapneumonic pleural complications for the period of 1998–2010

Hristo Shivachev,¹ Ognyan Brankov,¹ Tzano Chalashkanov,² Rumiana Andonova,³ Hristo Pseuderski³

¹Department of Pediatric Chest Surgery, Emergency Medicine Institute „N. I. Pirogov“

²Department of Clinical Microbiology, Emergency Medicine Institute „N. I. Pirogov“

³Department of Pediatric ICU, Emergency Medicine Institute „N. I. Pirogov“

Abstract

Introduction: The incidence of pediatric parapneumonic pleural complications (PPC) is about 0.4–6/1000. In the group aged below 19 years an increasing incidence of the disease from 13% during 1994 to 41% during 1997 has been reported. Nowadays, the pleural fluid culture is often sterile because of antibiotics used (usually pre-hospital) before sending sample for microbiological analysis. The objectives of the study are to analyze the causes of pediatric PPC, to reveal the bacterial profile and to find the reason for increased incidence of the disease after 2003.

Material and methods: For the period of 1998–2010 in Pediatric Chest Surgery Department of Pediatric Surgery Section of the Emergency Medicine Institute „N. I. Pirogov“ 268 children were with parapneumonic pleural complications (PPC) after acute bacterial pneumonia. The gender distribution was 160 boys and 108 girls (1.48:1). For the purposes of the study all data concerning case history – preceding diseases, the beginning of the disease, antibiotics used in the pre-hospital period, microbiological results from lower airways (sputum and tracheobronchial secretion), pleural exudates and punctates, fibrinous material and lung tissue, blood samples and materials for anaerobes, as well as data for previous antibiotic treatment in our department is collected and processed.

Conclusion: The increased incidence of the disease about 6.3/100 and the dependence on the season after the year 2003 was related to the changed microbial profile. Antibiotic treatment has become more common since then. The dynamics of microbiological pathogens should be presented. Gram-negative pathogens were dominating during the 90s according to our data, while Gram-positive pathogens were prevailing in children with parapneumonic pleural complications since the end of the 90s until nowadays. Microbiological spectrum has changed significantly and the percentage proportion of Gram-positives to Gram-negatives is 72% to 28%. Prevailing of Gram-positive pathogens during the second period is a world tendency.

Key words: pediatric parapneumonic pleural complications, microbial profile.

Увод

Честотата на параневмоничните плеврални усложнения (ППУ) в детската възраст е 0.4–6/1000.^{5, 10} От всички деца, хоспитализирани с придобита в обществото пневмония, при 28.3 до 60% тази пневмония се усложнява с емпием.^{5, 10, 15, 16} Във възрастовата група под 19 години се отчита увеличение на честотата на заболяването от 13% през 1994 г. до 41% през 1997 г. В наши дни плевралната течност често е стерилна поради прилагането на антибиотици (най-често още в доболничната помощ) преди взимането на микробиологично изследване. В докладваните данни за идентификация на инфекциозни организми от плеврална течност положителните резултати варират значително от 8% до 76%.^{1, 2, 4, 5} В последното мултицентрово изследване в Обединеното кралство само 17% от културите са положителни. Антибиотична терапия преди хоспитализацията се установява от 72 до 91% от децата.^{2, 11, 12} По време на предантибиотичната ера *S. pneumoniae* е един от основните патогени, установени в плевралната течност, следван от β -хемолитичните стрептококи (*Streptococcus pyogenes*) и *Staphylococcus aureus*.^{2, 10, 11, 13, 14} В наши дни пневмокок серотип 1 който е много вирулентен, представлява 15–20% от инвазивните пневмококови

заболявания в Латинска Америка, Азия, Африка и някои европейски страни.^{5, 6, 12} Фактът, че *S. pneumoniae* серотип 1 е изолиран от 50% при пациенти с доказан пневмококов емпием, подкрепя тази хипотеза, също както и фактът, че в 65% от случаите на емпием е намерен *S. pneumoniae* серотип 1. С въвеждането на сулфонамидите и след това на пеницилина, честотата на *S. pneumoniae* и *S. pyogenes* е значително намаляла, а относителният дял на *S. aureus* и CoNS се увеличава, особено към края на 2000 г. В момента изглежда, че *S. aureus* и CoNS се открояват като преобладаващи патогени при децата с аспирационна пневмония или белодробен абсцес.^{9, 11, 14, 17} Грам-негативна флора се изолира в 27.5 до 49.6%. Отбелязва се превалиране на грам-негативната флора в изолатите в края на деведесетте години, като *K. pneumoniae* има висок относителен дял до 44%. Характерно е изолирането им по-често при по-възрастното население, като участието им е свързано с по-дълъг престой, по-тежки усложнения и по-висока смъртност.^{2, 3, 12} Смесена флора се установява в 8.7 до 23%. Установяването на анаероби (1–26.6%) е свързано с наличието на аспирационна пневмония, белодробен, субдиафрагмален и орофарингеален абсцес. След 2003 г. се отбелязва ново увеличение на случаите и изолиране на нови по-резистентни щамове микроорганизми. В настоящето

изложение ние си поставихме за цел да анализираме причинителите на ППУ в детската възраст, да отчетем промените в микробиологичния фон и да потърсим причините за увеличения ръст на заболяването след 2003 г.

Материал

За периода 1998–2010 г. в Отделението по детска гръдна хирургия на Секция по детска хирургия към УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ са лекувани 268 деца с параневмонични плеврални усложнения (ППУ), възникнали вследствие на остра бактериална пневмония.

Възрастова група	Брой деца	Дял от всичките, %
Новорожденска и кърмаческа възраст 0–1 г.	15	5.6
Ранна детска възраст 1–3 г.	96	35.8
Предучилищна възраст 3–6 г.	48	17.9
Ранна училищна възраст 6–11 г.	39	14.5
Средна училищна възраст 11–14 г.	32	11.9
Юношеска възраст 14–18 г.	38	14.3

Табл. 1. Разпределение по възраст

Диагноза	Брой деца	Дял от всичките, %
Hydrothorax	54 деца	20.2%
Pleuror pneumonia	126 деца	47%
Empyema pleurae	76 деца	28.3%
Ruor pneumothorax	12 деца	4.5%
	268 деца	100%

Табл. 2. Разпределение по приемни диагнози според степента на развитие на плевралното усложнение

Разпределението по пол е 160 момчета:108 момичета (1.48:1). Приемът на децата по години е отразен на графиката (фиг. 1).

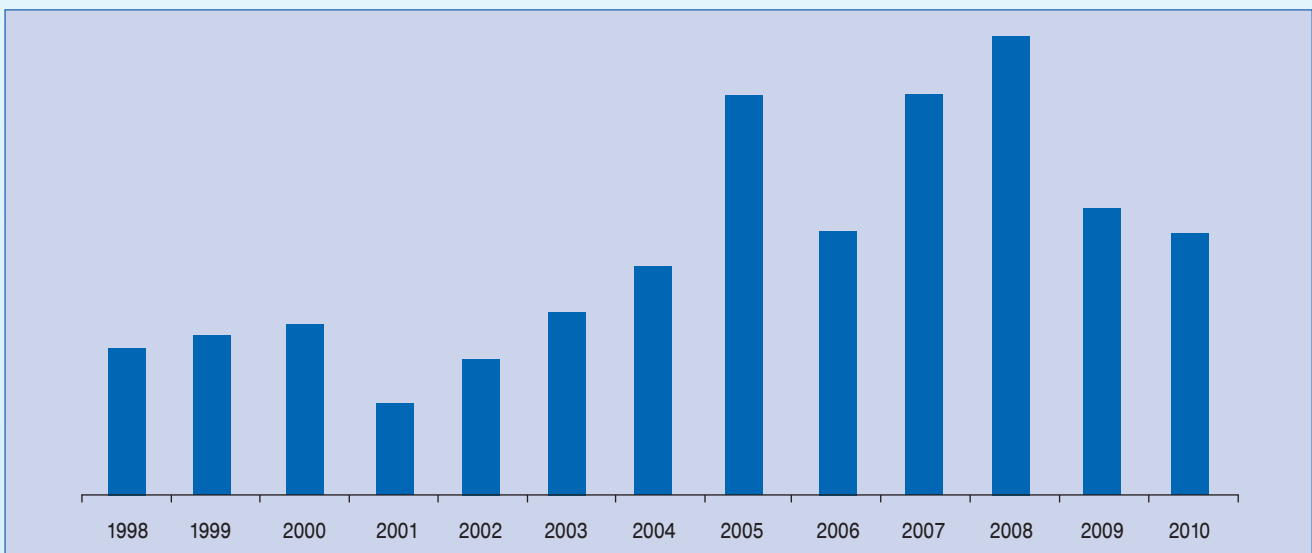
Разпределението по възраст е представено на таблицата (табл. 1).

Според степента на развитие на плевралното усложнение, разпределението по приемни диагнози е показано в таблицата (табл. 2).

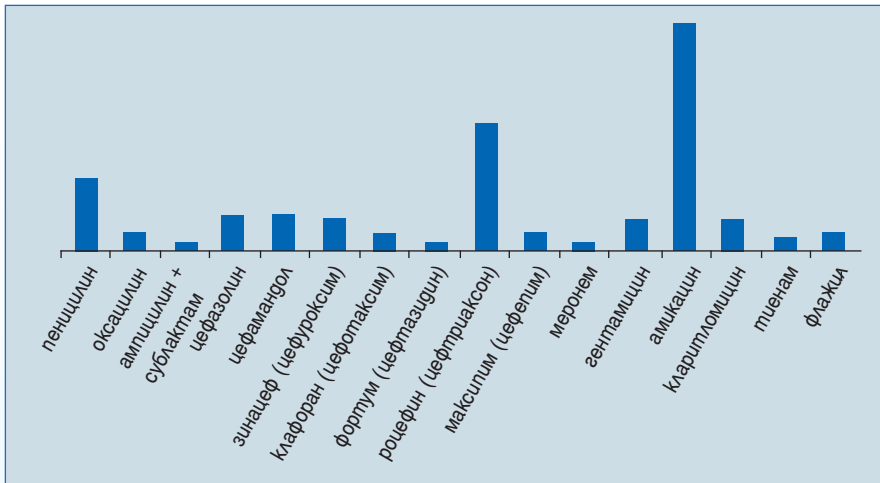
Методи

За целта на изследването са събрани и обработени данните от анамнезата – предшестващи заболявания, начало на заболяването, антибиотично лечение преди постъпването в отделението, данните от микробиологичните резултати – изследвани са материали от долни дихателни пътища (храчка и трахео-бронхиален секрет), плеврални ексудати и пунктати, фибринови налени и белодробна тъкан, хемокултури и материали за анаеробно изследване, както и данните от проведеното антибиотично лечение в отделението.

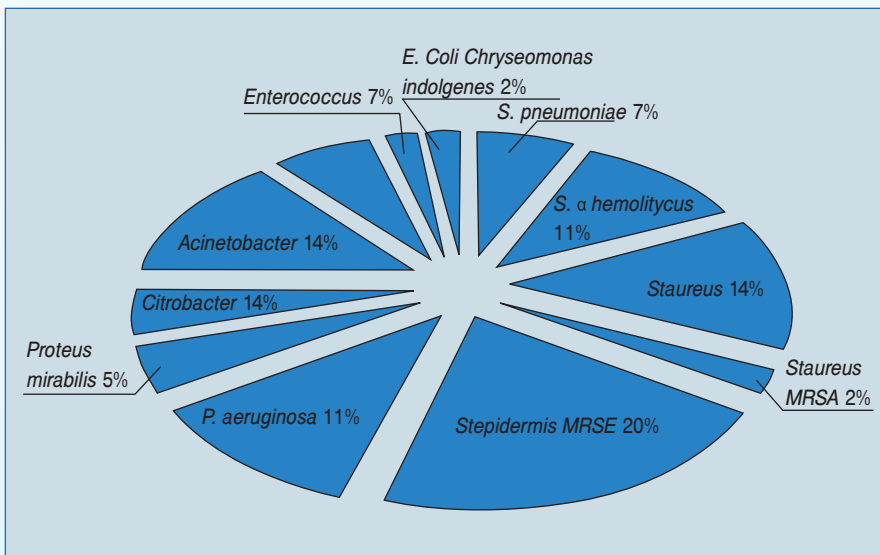
Обработени са 1118 материала. Изолирани са 101 щам. Идентификацията на микроорганизмите се направи по рутинните методи за аеробни и анаеробни микроорганизми. На същите са направени антибиограми по стандартния дисково-дифузионен метод на Кърби-Бауер. При бактериален растеж спрямо всеки конкретен щам са правени антибиограми с най-подходящите за неговото лечение антибиотици.



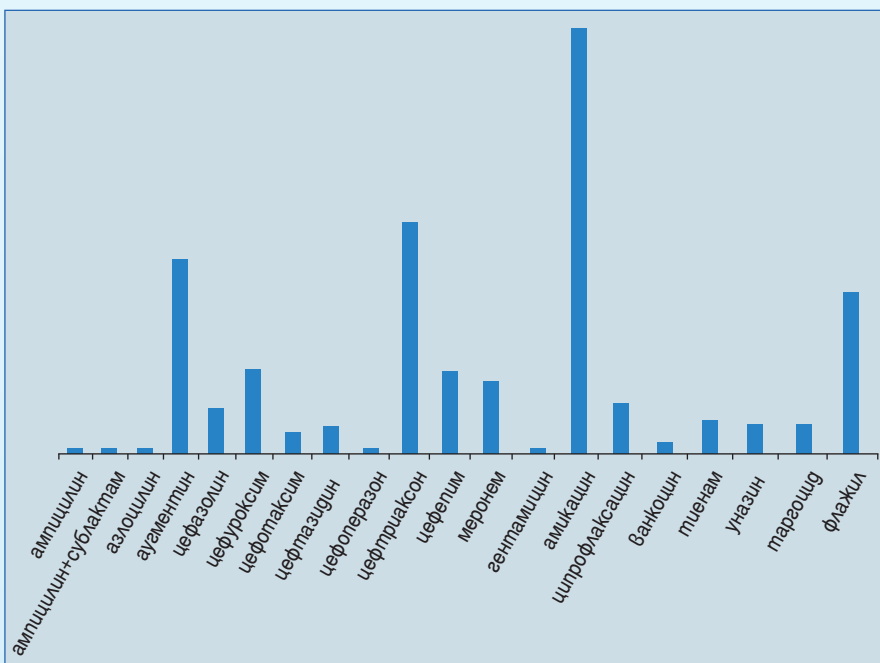
Фиг. 1. Представяне на приема на пациентите по години



Фиг. 2. Вид и честота на използваните антибиотици преди хоспитализацията



Фиг. 3. Представяне на изолираните микробиологични причинители за периода 1998–2003 г.



Фиг. 4. Вид и честота на използваните антибиотици след хоспитализацията

За статистическа обработка на данните от проучването се използвани методите на *алтернативен, вариационен и графичен анализ* – за визуализиране на получените резултати.

Резултати

В хода на нашето проучване се обособиха два периода: 1998–2003 г. и 2004–2010 г. Разделянето им се основава на появяващите се през 2004 г. MRSE форми, които преди това не се установяват в микробиологичните резултати. Сравнихме антибиотичното лечение преди постъпване в клиниката и по време на престоя. Анализирахме вида и броя на микроорганизмите, изолирани от клинични материали, изпратени от пациентите в болницата.

I период (1998–2003 г.)

При 97 деца възпалителният процес се развива в нормален бял дроб. При 1 дете е установено наличие на вродена патология на белия дроб, усложнена с възпалителен процес – вродена кистозна аденоматоидна малформация. Като предразполагащ фактор за развитието на ППУ в 2 случая е била прекарана варицела. Проведеното антибиотично лечение до постъпването в отделението е представено на графиката (фиг. 2).

За първия период (1998–2003 г.) положителен резултат от взетите микробиологични проби е получен при 22 деца (22.4%). Смесена микробна флора е изолирана в 22.7%. Резултатите от многократно проведеното микробиологично изследване на различни материали (хрочка, плеврален ексудат, белодробна тъкан, край от грен, хемокултура) са показани на диаграмата (фиг. 3).

Съотношението Гр (+) бактерии към Гр (-) е 61% към 39%.

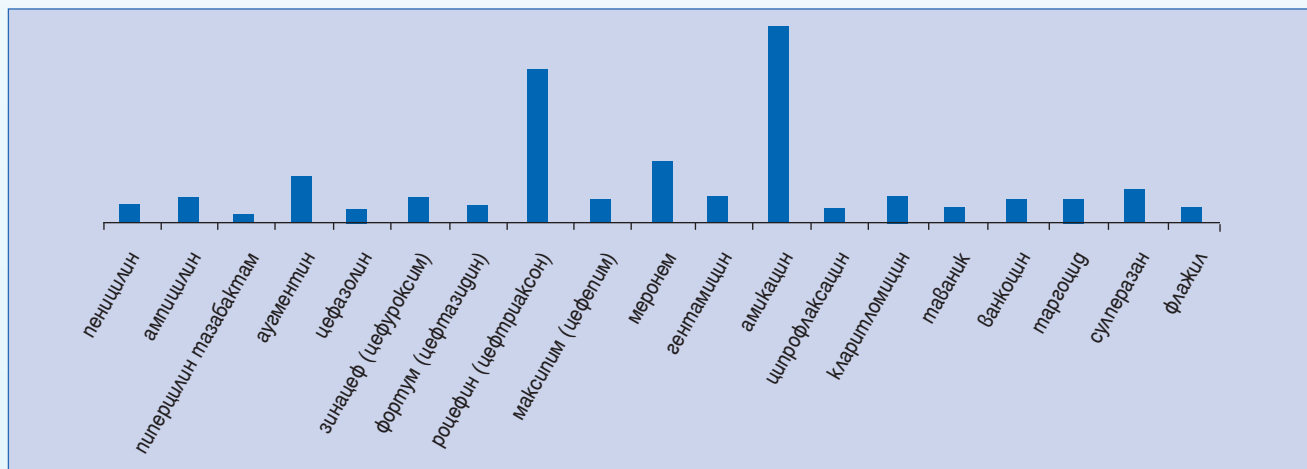
Водещи причинители са *стафилококите* – 36%, с основен представител CoNS/MR/-20%. *S. pneumoniae* заема съответно 7%. От Гр (-) бактерии водещи са представители от групата на НФГОБ – 30%, основно *A. baumannii* – много проблемен микроорганизъм с висока резистентност.

Поради малкия брой на изолираните бактерии (22.4%), антибиотичната терапията се съобразява с възрастта на децата и тежестта на белодробния възпалителен процес, продължителността на заболяването, както и с антибиотичното лечение, провеждано до постъпването, което е било осъществено при 77 от децата (78.6%). Използваните антибиотици са представени на графиката (фиг. 4).

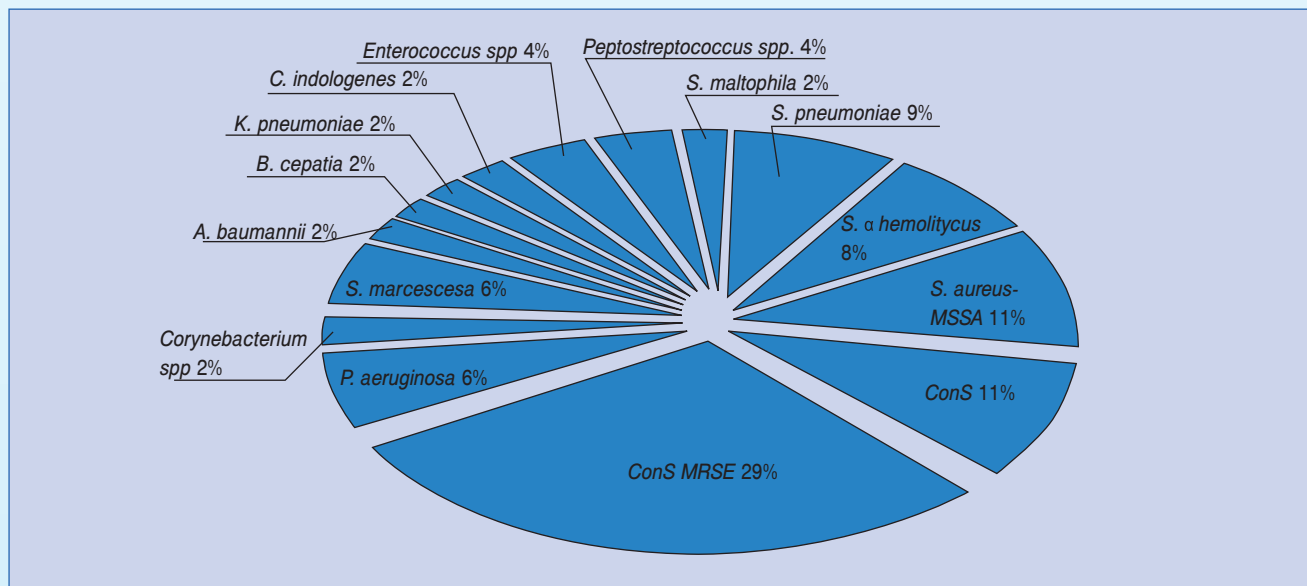
II период (2004–2010 г.)

За втория период при 166 деца възпалителният процес се развива в нормален бял гроб. При 4 деца е установено наличие на вродена или придобита патология на белия гроб, усложнена с възпалителен процес: 2 деца с вродена кистозна агеноматоидна малформация; 1 дете с ехинококова киста; 1 дете с муковисцидоза. Като предразполагащи фактори за развитието на ППУ в 2 случая е варицела, в 1 случай е вроден имунен дефицит на IgA, а при три деца е доказана ТБК.

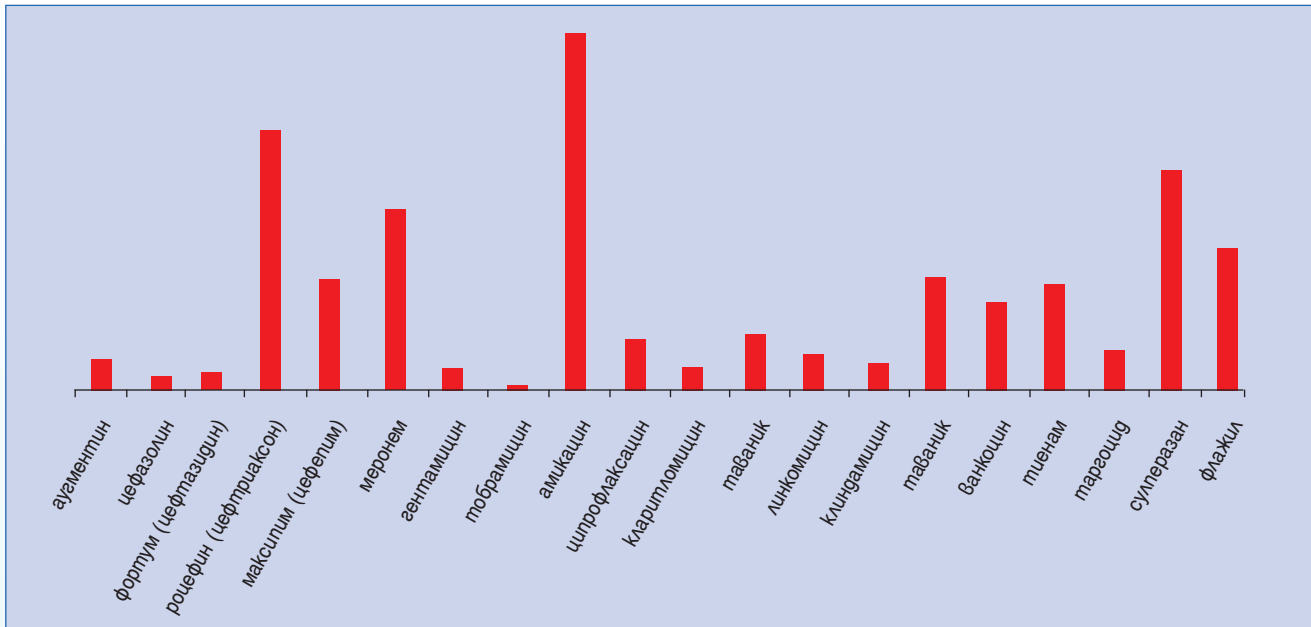
Антибиотично лечение до постъпването в отделението е проведено при 152 деца (89.4%). При 44 деца (28.9%) са използвани повече от два антибактериални препарата. Използваните антибактериални препарати са представени на графиката (фиг. 5).



Фиг. 5. Вид и честота на използваните антибиотици преди хоспитализацията



Фиг. 6. Представяне на изолираните микробиологични причинители за периода 2004–2010 г.



Фиг. 7. Вид и честота на използваните антибиотици след хоспитализацията

На всички деца сме провеждали многократни микробиологични изследвания на различни материали – плеврален ексудат, храчка, плеврален гетрит, белодробна тъкан, край от грен, хемокултура, гърлен и анален секрет. В 42 случая (24.7%) имаме положителен микробиологичен резултат. Резултатите са показани на диаграмата (фиг. 6).

Съотношението Гр (+) бактерии към Гр (-) е 72% към 28%.

Водещи причинители са *стафилококите* – 51% с основен представител CoNS/MR/-40%, *S. pneumoniae* заема съответно 9%. От Гр (-) бактерии водещи са представители от групата на НФГОБ – 16%, но се разширила като видово съотношение – *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chriseomonas spp.* и др.

Всички деца са лекувани комплексно с антибактериални препарати, инфузионни разтвори, биопродукти и имуномодулатори. В 37.1% изборът на антибиотичните комбинации е бил по антибиограма, а в останалите случаи е емпиричен. Видът на използваните антибиотици е представен на графиката (фиг. 7).

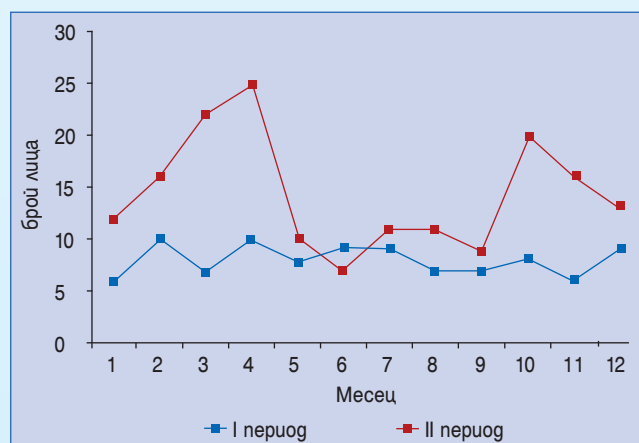
Обсъждане

При анализа на демографските данни се установи, че през втория период е отчетено нарастването на броя на постъпилите деца спрямо първия период, което е статистически значимо. Както се вижда от фиг. 8, освен

общото нарастване на броя на приетите лица, се наблюдава и съществена промяна на разпределението им по месеци.

Докато през първия период стойностите на показателя са относително постоянни и се колебаят в тесни граници от 5 до 10 лица, през втория период броят на приетите лица регистрира значителни колебания. Може да се обобщи, че динамиката на показателя през втория период се характеризира със съществени сезонни колебания, за разлика от първия период, когато динамиката му е сравнително устойчива през отделните месеци на годината.

Резултатите показват, че нарастването на броя на постъпилите деца е статистически значимо с вероятност $p=0.95$ ($\alpha=0.05$), тъй като $P>\alpha$. Това нарастване е с 6.3% спря-



Фиг. 8. Честота на приетите пациенти по месеци през първия и втория периоди

мо първия период. Приемаме, че вирусната инфекция играе роля на катализатор, като компрометиращ имунитета на децата. На този фон при някои от тях се добавя бактериална инфекция, която, лекувана неадекватно, се усложнява с пневмония.

Между двата периода установяваме значителни различия както във вида на изолираните щамове, така и в установената микробна чувствителност.

Статистическият анализ на данните (виж табл. 3) показва, че и през двата периода децата с отрицателен микробиологичен резултат са със статистически достоверна разлика ($p=0.000$) спрямо тези, при които имаме доказан микробиологичен причинител. Не се установява статистически значима разлика между показателите между двата периода.

При анализирането на резултатите се отчита значителна разлика между случаите със смесена инфекция и тези с моноинфекции, като моноинфекцията преобладава значително. Не се установява статистически значима разлика в случаите с изолирана смесена инфекция между двата разглеждани периода, но се отчита нарастване на случаите с моноинфекция през втория период (табл. 4).

През първия анализиран период съотношението Гр (+) бактерии към Гр (-) е 61% към 39%.

	I период		II период		Sig.
	Брой	%	Брой	%	
С (-) микробиология	76	77.60	128	75.30	0.628
С доказан причинител	22	22.40	42	24.70	0.790
Значимост на различията	p=0.000		p=0.000		

Табл. 3. Сравнителен анализ на наличието на резултат от микробиологичните изследвания през двата периода

Вид инфекция	I период		II период		Sig.
	Брой	%	Брой	%	
Смесена	23	22.70	5	2.94	0.315
Моноинфекция	75	77.30	165	97.06	0.000
Значимост на различията	p=0.000		p=0.000		

Табл. 4. Сравнителен анализ на съотношението между установената смесена и моноинфекция през двата периода

Лечение	I период		II период		Sig.
	Брой	%	Брой	%	
Без антибиотици	23	23.40	18	10.60	0.324
С антибиотици	75	76.60	152	89.40	0.018
Значимост на различията	p=0.000		p=0.000		

Табл. 5. Сравнителен анализ на пациентите през двата периода по предшестващо хоспитализацията антибиотично лечение

Водещи причинители са стафилококите – 36%, с основен представител *S. epidermidis* (MRSE) – 20%. *S. pneumoniae* заема съответно 7%.

От Гр (-) бактерии водещи са представителите от групата на неферментативните грам (-) бактерии – 30%, основно *A. baumannii* – много проблемни микроорганизми с висока резистентност.

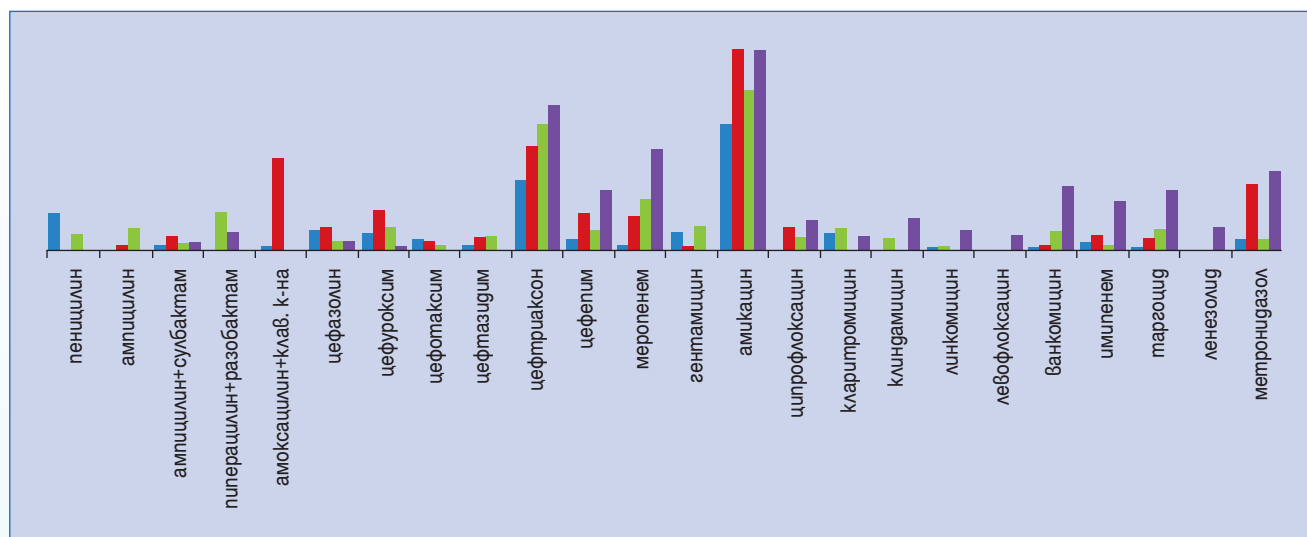
През втория период съотношението Гр (+) бактерии към Гр (-) е 72% към 28%. След 7 години стафилококите продължават да са на първо място – 51%, като тревожен е фактът, че е нараснал дялът на CoNS (MR) – 29%, за сметка на което са изчезнали MRSA.

Дялът на Гр (-) бактерии от групата на неферментативните Грам (-) бактерии е намалял значително – 16%, но се е разширил като видово съотношение. Появили са се микроорганизми с необикновена резистентност: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Chriseomonas spp.* и др.

Анализът на данните показва, че броят на децата, на които е провеждано антибиотично лечение преди постъпването в отделението, е значимо по-голям ($p=0.000$) от тези без антибиотично лечение и през двата периода. Сравнителният анализ по периоди показва значимо нарастване на пациентите с предшестващо антибиотично лечение през втория период (табл. 5).

През I период лечението извън клиниката се е провеждало с пеницилини, цефалоспоринови I, II и III генерация + амикацин и/или макролиди. През II период наблюдаваме употреба на цефалоспоринови III и IV генерация + амикацин и/или макролиди. Прави впечатление по-честото използване на пиперацилин (тазобактам, меропенем, ванкомицин и таргоциг).

В клиниката през първия период лечението се е извършвало с амоксицилин + клавулонова киселина, цефалоспоринови III и IV генерация + амикацин + метронидазол. При тежките случаи се преминава на монотерапия с карбапенеми и/или гликопептиди. През II период вече наблюдаваме многократно увеличена консумация на цефалоспоринови III и IV генерация + амикацин + метронидазол. Комбинираните пеницилини и цефалоспоринови от I и II генерация вече не се прилагат в клиниката заради селектирането на микроорганизми с висока резистентност към тях. През този период наблюдаваме рязко нарастване на антибиотичната консумация на стратегически



Фиг. 9. Представяне на вида и честотата на използваните антибиотици през двата периода

антибиотици (карпапенеми, гликопептиди, респираторни хинолони и линезолид), факти, които са свързани както с промяната на микробиологичния спектър, така и на промяната на антибиотичната чувствителност.

Заклучение

Установеното нарастване на заболяването с 6.3% и подчертаната сезонност след 2003 г. свързваме със значителната промяна в микробиологичния фон. Нарастващата резистентност на пулмоналните патогени при деца е свързана с огромния натиск върху клиничните изолати от масовото и неконтролирано приложение на различни антимикробни средства в доболничната помощ. Многократно е нараснала консумацията на антибиотични препарати като цяло. Антибиотиците, които в първия период са използвани за лечение в отделението, в следващия период са използвани вече за лечение преди постъпване в клиниката. Това налага повишено внимание и точна преценка на чувствителността *in vitro* при всеки конкретен случай и оказва влияние върху ефекта на провежданата антимикробна терапия, както и увеличава финансовия товар за клиничните звена.

В наши дни плевралната течност често е стерилна поради прилагането на антибиотици (най-често още в доболничната помощ) преди взимането на микробиологично изследване. Трябва да отчетем динамиката във вида на микробиологичните причинители. През 90-те години по наши данни преобладаваща е Грам (-) флора, докато в края на 90-те

години и в периода на настоящия анализ Грам (+) флора доминира при децата с параневмонични плеврални усложнения. Спектърът на микроорганизмите се е променил незначително като видове, но процентно между първия и втория анализиран период разликата в съотношението на Грам (-) към Грам (+) флора не е голяма. Както са и световните тенденции, Грам (+) флора превалира през втория период.

Тревожен е фактът, че значително се е увеличило количеството на метицилин-резистентните стафилококи – CoNS, но пък са изчезнали MRSA през II период. Като положително може да се отчете намаляването с близо 15% на изолираните Грам (-) бактерии от групата на НФГОБ, особено *A. baumannii* с над 10%. Друг проблем са ESBL-щамовете, които се появяват през втория период и количеството им все повече нараства. Основна причина за това е прекомерната употреба на цефалоспоринови III генерация, основно цефтриаксон. Като основни средства на избор се явяват стратегически антибиотици (карпапенеми, гликопептиди, респираторни хинолони и линезолид). Само адекватната антибиотична политика и забраната на употреба на цефалоспоринови III генерация е в състояние да ограничи разпространението на ESBL-щамовете. Нещо, което е факт вече през 2010 г.

Литература

1. Balfour-Lynn I. M., E. Abrahamson, G. Cohen, J. Hartley, S. King, D. Parikh, D. Spencer. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax* 2005; 60; 1–21.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.