

Хронический критический пациент в педиатрии: микробиологический «портрет» дыхательной системы и проблемы антибиотикорезистентности

Лошкова Е. В.¹, Солнышко А. Л.^{2,3}, Лямин А. В.⁴, Люлька Т. С.², Дорошенко И. В.², Будкин А. В.⁵, Евтехова О. А.², Кондратьева Е. И.^{1,6}, Шадрина В. В.¹

¹ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, (ул. Коминтерна, влд. 24А стр. 1. г. Мытищи, 141009, Московская область, Россия)

² Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Московский тракт, д. 2, Томск, 634050, Россия)

³ ОГАУЗ «Детская городская больница № 1», (Московский тракт, 4, Томск, 634050, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия)

⁵ ОГКУЗ «Областной дом ребенка», (К. Маркса, д. 52, Томск, 634050, Россия)

⁶ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», (ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)

Резюме

Для переписки:

Лошкова
Елена Владимировна
e-mail:
loshkova.ev@ssmu.ru

Пациенты, пережившие острое критическое состояние и реализовавшие «синдром последствий интенсивной терапии» становятся «хроническими критическими пациентами» и нуждаются в длительном поддержании жизненно-важных функций организма в течение многих месяцев и даже лет.

Поступательное развитие реанимационной помощи с совершенствованием респираторной и нутритивной поддержки, внедрением новых лекарственных препаратов и выработка современных алгоритмов лечения критических состояний у детей привели к улучшению показателей выживаемости среди пациентов отделений интенсивной терапии. Вместе с этим не у всех выживших пациентов траектория заболевания заканчивается выздоровлением и часть детей остаются зависимыми от того или иного вида протекции функции органов и систем. Возникают состояния, требующие длительного поддержания организма в условиях стационара: в отделении реанимации, в ПИТ или в отделении паллиативной помощи.

Пролонгированные инвазивные воздействия, агрессивная нозокомиальная микрофлора, иммунодефицитные состояния приводят к перманентной контаминации и формированию локусов инфекции. Периодические рецидивы бактериального воспаления носят специфический характер, присущий хроническому критическому пациенту. Терапия данных обострений сложна и должна проводиться с учетом особенностей данной категории больных.

Авторы настоящего обзора детально рассматривают проблему микробной колонизации у хронического критического ребенка на примере различных патологических состояний, протекающих с формированием хронического заболевания легких. Авторы надеются, что представленный материал вопросы будет полезен для врачей-специалистов как специализированных паллиативных детских отделений, так и врачей, сопровождающих пациентов на амбулаторном этапе и курирующих данную категорию детей с множественной коморбидной патологией в профильных отделениях.

EDN: YBUTXM



Ключевые слова: дети, хроническое критическое состояние, микробное воспаление, антибиотикорезистентность, хроническая инфекция легких

Chronic critical patient in pediatrics: microbiological “portrait” and problems of antibiotic resistance

E. V. Loshkova¹, A. L. Solnyshko^{2,3}, A. V. Lyamin⁴, T. S. Lyulka², I. V. Doroshenko², A. V. Budkin⁵, O. A. Evtekhova², E. I. Kondratyeva^{1,6}, V. V. Shadrina¹

¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, (Vld. 24A – 1, st. Comintern, Mytishchi, Moscow, 141009,

² Siberian state medical University, (2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634 Tomsk, 634050,050, Russia)

³ Children’s City Hospital no 1, (4, Moskovsky tract, Russia)

⁴ Regional Children’s Home, (52, K. Marksa, Tomsk, 634050, Russia)

⁵ Federal state budgetary Scientific institution Medical Genetic Research Center named after Academician N. P. Bochkov, (1, Moscvorechye, Moscow, 115522, Russian)

⁶ Samara State Medical University, (89, Chapayevskaya st., Samara, 443099, Russia)

Summary

Patients who have experienced acute critical condition and realized the “syndrome of the consequences of intensive care” become “chronic critical patients” and need long-term maintenance of vital functions of the body for many months and even years.

The progressive development of resuscitation care with the improvement of respiratory and nutritional support, the introduction of new drugs and the development of modern algorithms for the treatment of critical conditions in children led to an improvement in survival rates among patients in intensive care units. At the same time, not all surviving patients end the trajectory of the disease by recovery and some children remain dependent on one or another type of protection of the function of organs and systems. There are conditions that require long-term maintenance of the body in a hospital: in the intensive care unit, in the PIT or in the palliative care unit.

Prolonged invasive effects, aggressive nosocomial microbiota, immunodeficiency conditions lead to permanent contamination and the formation of infection loci. Periodically relapses, reactivations of bacterial inflammation are of a specific nature inherent in a chronic critical patient. Therapy of these exacerbations is complex and should be carried out taking into account the peculiarities of this category of patients.

For the prevention of chronic critical condition, microbiological monitoring should be carried out taking into account the sensitivity to antibiotics in order to timely antibacterial therapy, and in some cases, antibiotic prophylaxis.

The authors of the present review consider in detail the problem of microbial colonization in a chronic critical child on the example of various pathological conditions occurring with the formation of chronic lung disease. These issues should be considered by doctors of different levels of medical care in routine practice.

Corresponding author:

Elena V. Loshkova

e-mail:

loshkova.ev@ssmu.ru

Key words: children, chronic critical condition, microbial inflammation, antibiotic resistance, chronic lung infection

Актуальность

Всё чаще в педиатрической практике затрагиваются проблема увеличения популяции хронических критических пациентов (ХКП), переживших острую фазу заболевания, чаще бронхолегочного и неврологического генеза, и нуждающихся в оказании специализированной медицинской помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в течение нескольких месяцев или даже лет [1]. Такое длительное нахождение в стационаре уже само по себе является фактором риска развития бактериальных осложнений, помимо этого выжившим детям всё чаще проводятся инвазивные процедуры, такие как трахео- и гастростомия, большинство из них нуждаются в инвазивных методах респираторной поддержки, в результате формируются локусы для типичных и нетипичных возбудителей, приобретающих свойства антибиотикорезистентности. Грамотрицательная флора (Гр-) у хронических критических пациентов детского возраста является наиболее распространенной, более того лидирующие места занимают ранее «неизвестные» роды бактерий. В этой связи тема микробиологического мониторинга является важной в рамках не только теоретической подготовки врачей-специалистов, но и с практической точки зрения.

Перед паллиативной службой, а также амбулаторным и стационарным этапами выхаживания хронических критических детей возникли новые вызовы, в частности, контроль хронической бактериальной инфекции – это один из них. Проблема хронической микробной колонизации при различных патологических состояниях дыхательных путей, протекающих с формированием хронического заболевания респираторного тракта, является одной из основных в контексте хронической инфекции среди ХКП в детском возрасте.

Хронический критический пациент в педиатрии: основные дефиниции.

Концепция персистирующего критического состояния (ПКС) начала формироваться в восьмидесятих годах прошлого века и впервые прозвучала в публикации К. Girard и Т. А. Raffin (1985), которые ввели

термин «хроническое критическое состояние» (ХКС) [2]. Статья имела броское название «Хроническое критическое состояние: спасти или дать умереть?» и описывала пациентов, которые переживали такое состояние, однако не выходили из него и оставались зависимыми от интенсивной терапии, не умирая в острый период лечения в ОРИТ и не выздоравливая после пережитого кризиса. Данная работа дала толчок к изучению ХКС как предиктора неблагоприятного исхода синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и поиску новых ключевых звеньев патогенеза. Последующие исследования помогли понять, что ХКС является одной из двух основных клинических траекторий пациентов со СПОН: если они не умирают в остром периоде полиорганной недостаточности, то скорее быстро восстанавливают гомеостаз, либо у них прогрессирует стойкая органная дисфункция, требующая постоянной интенсивной терапии [1, 3–8].

Пациенты, пережившие острое критическое состояние и реализовавшие Post Intensive Care Syndrome PICS («синдром последствий интенсивной терапии», или ПИТ-синдром) становятся «хроническими критическими пациентами» и нуждаются в длительном поддержании жизненно-важных функций организма в течение многих месяцев и даже лет. Особенностью детского возраста является многомесячный и многолетний период PICS [9]. Существуют клинические (снижение массы тела, признаки нарушения функций органов) и лабораторные маркеры (признаки воспаления: С-реактивный белок, признаки иммуносупрессии: уровни IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α в образцах сыворотки, общее количество лимфоцитов) [10], которые используют для идентификации PICS во взрослой практике, однако к педиатрической когорте они мало применимы [9].

Таким образом, понятие ХКС, появившись в интенсивной терапии взрослых пациентов [11] приобрело особую актуальность и в педиатрии. В отличие от взрослых пациентов с ХКС, у которых регистрируется летальность в 80% случаев в течение первого года после выписки из стационара [12], большинство

детей с ХКС переживают многократные госпитализации в ОРИТ [9, 13], с 5-летней выживаемостью 94% у детей, длительно находящихся на ИВЛ [14]. Стоит отметить, что оказание помощи таким больным сопряжено со значительными финансовыми затратами, которые обусловлены не столько медицинским уходом, сколько необходимостью применения замещающих технологий, высокотехнологичных диагностических исследований, дорогостоящих лекарственных препаратов, включая антибиотики резерва для борьбы с резистентными штаммами микроорганизмов, которые колонизируют таких пациентов [15, 16, 17].

Хронические критические состояния в педиатрии курирует паллиативная служба, в детском паллиативе по частоте встречаемости лидирует церебральный паралич, дети с бронхолегочной дисплазией на респираторной поддержке, дети с нейромышечными заболеваниями, муковисцидозом, с последствиями травм, отравлений, несчастных случаев дети с онкологическими заболеваниями в терминальной стадии. Отделения паллиативной медицинской помощи детям, работающие на сегодняшний день на всей территории РФ, сталкиваются с большим количеством практических задач [18], целью которых является повышение качества жизни пациента и его семьи, несмотря на наличие тяжелого заболевания.

Особенности микробной колонизации у хронических критических пациентов в педиатрии

На сегодняшний день роль грамотрицательной микрофлоры в развитии осложнённого течения инфекций у пациентов педиатрических отделений ОРИТ и детского паллиатива не оспорима [19, 20, 21]. Более того, показатели чувствительности данных микроорганизмов к антимикробным препаратам становятся всё хуже. Более тяжёлое течение заболеваний объясняется тем, что грамотрицательные бактерии кроме эндотоксинов продуцируют различные экзотоксины, которые могут проникать через гематоэнцефалический барьер, влиять на уже имеющуюся патологию хронического критического пациента в различных системах или вызывать её при помощи определенных факторов патогенности [19, 21, 22].

По данным микробиологического мониторинга неонатальных и педиатрических отделений показано, что колонизация грамотрицательной микробиотой различных локусов у пациентов в 6–16 раз превышает распространенность грамположительных бактерий и грибов [20, 21, 22].

Среди микроорганизмов, колонизирующих пациентов в данных отделениях, чаще всего описываются *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. В то же время, появляются новые, недавно описанные виды грамотрицательных бактерий, которые приводят к очень тяжёлому течению инфекционных заболеваний и летальным исходам, среди них бактерии рода *Elizabethkingia*, *Ewingella americana* и др. [23].

Характеристика микробных патогенов актуальных для хронического критического ребенка

Pseudomonas aeruginosa обладает большим перечнем факторов вирулентности, включая жгутики и ворсинки, которые способствуют прикреплению к эпителиальным клеткам дыхательных путей. Она экспрессирует три основных экзополисахарида: альгинат, Pel и Psl, которые играют важную роль в создании и поддержании структуры биопленки. *P.aeruginosa* растет в основном в аэробных условиях, но может выживать и в анаэробных, устойчива к многим β-лактамам

антибиотикам и может приобретать устойчивость к противомикробным препаратам либо в результате хромосомной мутации, либо вследствие горизонтального переноса генов [24].

Burkholderia cepacia complex включает более 20 видов неферментирующих грамотрицательных бактерий, которые обитают в окружающей среде, особенно в почве, и в случае инфицирования могут передаваться от человека к человеку. Виды рода

Burkholderia растут в аэробных условиях. Вирулентность данной группы бактерий ассоциирована с такими факторами, как пили, способствующие прикреплению к эпителиальным клеткам; внеклеточные протеазы, приводящие к повреждению тканей; гены, способствующие образованию биопленки; система секреции III типа, способствующая клеточной инвазии [19, 24, 25, 26].

Burkholderia cenocepacia имеет особое значение при МВ, поскольку она связана с неблагоприятными клиническими исходами, быстрым снижением функции легких высокой летальности как до, так и после операции трансплантации легких. Кроме того, *B. cenocepacia*, а также другие виды, в частности, *Burkholderia multivorans*, связаны с развитием *cepacia*-синдрома, который характеризуется некротизирующей пневмонией и сепсисом с крайне высоким уровнем летальности [19, 24, 25, 26].

Представители рода *Stenotrophomonas* представляют собой грамотрицательные палочки, строгие аэробы. Это неферментирующие, оксидазоотрицательные микроорганизмы, которые широко распространены в окружающей среде, особенно в водоемах. Хотя существует четыре вида рода *Stenotrophomonas*, *S. maltophilia* является наиболее распространенным и клинически значимым. Факторы вирулентности *S. maltophilia* включают внеклеточные ферменты (такие как щелочные сериновые протеазы), липополисахариды наружной мембраны и способность образовывать биопленки. Устойчивость к противомикробным препаратам может возникать из-за наличия эффлюкса, β -лактамаз, ферментов, модифицирующих аминокликозиды и сниженной проницаемости внешней мембраны. Было показано, что распространенность *S. maltophilia* варьирует от 12% до 30% в популяциях пациентов с МВ, а также с частотой 1–5% в ОРИТ недоношенных новорожденных. Кроме того, у пациентов с хронической инфекцией, обусловленной *S. maltophilia* риск летального исхода или трансплантации легких в три раза выше по сравнению с пациентами без *S. maltophilia* [19, 24, 25, 26].

Бактерии рода *Achromobacter* являются грамотрицательными, каталазо- и окси-

дазоположительными, неспорообразующими палочками. На сегодняшний день в роде *Achromobacter* описаны до 23 видов. Представители рода *Achromobacter*, как правило, растут в аэробных условиях, при оптимальной температуре от 25 до 37 °С. Эти микроорганизмы, обычно встречающиеся в почве и воде. Они подвижны из-за присутствия жгутиков и могут продуцировать факторы связывания с муцином, коллагеном и фибронектином, тем самым облегчая первоначальное прикрепление и инвазию в дыхательные пути. Образование биопленки, а также устойчивость к нескольким классам противомикробных препаратов посредством экспрессии эффлюксных насосов, β -лактамаз и модифицирующих аминокликозиды ферментов [19, 24, 25, 26].

Achromobacter xylosoxidans является наиболее распространенным видом *Achromobacter*, который выделяется у хронических критических детей, на его долю приходится от 3% до 42% случаев инфицирования дыхательных путей. Считается, что заражение происходит в основном из окружающей среды, хотя передача инфекции от пациента к пациенту также регистрируется [19, 24, 25, 26].

Классические факторы вирулентности грамотрицательных бактерий

Данные микроорганизмы имеют особенности строения, которые позволяют им быть более устойчивыми ко многим факторам окружающей среды и в организме человека. Их внешняя мембрана содержит белки, необходимые для оптимального роста и могут участвовать в патогенезе, включая транспорт липополисахаридов и капсульных полисахаридов, порины для поглощения макромолекул и переносчики необходимых элементов (таких как железо), мембрана создает значительный барьер для многих антибактериальных агентов, направленных на периплазматические и цитозольные функции. Липополисахариды являются характерным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий, играют роль в запуске воспалительной реакции, иницировании и развитии инфекционной патологии, а также аутоиммунных воспалительных реакций [20].

Сурфактантный белок-D (SFTPD) и маннозсвязывающий лектин (MBL) играют



Рисунок 1.

Факторы, приводящие к реализации хронического поражения легких у хронических критических пациентов детского возраста

Figure 1.

Factors leading to the implementation of chronic lung disease in chronic critically ill children of childhood

решающую роль во врожденном иммунитете и реакции на бактериальные инфекции. Были исследованы сывороточные уровни и генетические варианты SFTPD и MBL у пациентов с хронической инфекцией *P aeruginosa*. Недостаточность MBL приводила к сокращению интервала между первой инфекцией

данного возбудителя и началом хронической инфекции. Восприимчивость к заболеванию связана с генетическими вариантами SFTPD. Это может быть связано с присутствием тренина, связанного с олигомерной структурой SFTPD и способностью связываться с бактериями [28].

Дыхательная система – основная «мишень» для хронического критического ребенка

Крупные когортные исследования демонстрируют, что летальный исход при ХКС у детей в десятки раз выше на фоне инфекций респираторного тракта, причем наиболее

уязвимыми являются дети первого года жизни (2–11 месяцев: ОР 68,48, 95% ДИ (от 40,57 до 115,60)), по сравнению с детьми 1–4-х лет (ОР 38,32, 95% ДИ (23,26–63,14)) [29].

Механизмы хронического респираторного заболевания у критического ребенка

Респираторное заболевание при ХКС представляет собой сложный многофакторный процесс, который недостаточно изучен. Он может проявляться повторяющимися эпизодами дыхательной недостаточности, легкими заболеваниями и/или хроническим медленно прогрессирующим заболеванием. Это, вероятно, обусловлено сочетанием хронического гнойного процесса и нарушения дыхания, сходного с нервно-мышечным заболеванием. Основной движущей силой этого процесса является аспирация слюны, пищи, жидкости

и рефлюкса с невозможностью эффективной эвакуации секрета. Свой вклад вносят также двигательные расстройства, недостаточность питания и хроническое носительство патогенных бактерий [30–33]. Те же самые патогенетические звенья хронического респираторного заболевания имеют место не только при ЦП, но и на фоне СМА, недоношенности, бронхолегочной дисплазии у ряда тяжелых детей. Факторы, способствующие респираторным заболеваниям, представлены на рисунке 1.

Основные заболевания хронических критических детей, протекающих с поражением дыхательных путей Церебральный паралич

Наиболее частая причина ХКС у детей с церебральным параличом (ЦП) связана с респираторными проблемами [28, 31]. По сравнению с общей популяцией на фоне ЦП риск смерти от заболеваний органов дыхания в 14 раз выше [28, 34]. Хотя медиана выживаемости у детей с ЦП значительно увеличилась [28, 35], тем не менее, дыхательная недостаточность является основной причиной смерти в этой популяции с 1970-х годов и в 14 раз выше по сравнению с пациентами без ЦП [28, 34, 36]. Дети с тяжелым ЦП, например, пациенты V уровня по GMFCS (Gross Motor Function Classification System), шкале двигательных функций при ЦП, имеют широкое сочетание факторов риска для госпитализаций, потребности в инвазивных процедурах и длительного пребывания в стационарах. В их анамнезе, как правило, более одной госпитализации по респираторным заболеваниям в год, орофарингеальная дисфагия, судороги, частые респираторные симптомы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, не менее двух курсов антибиотиков в течение предшествующего года, респираторные симптомы во время еды и ночной храп [37, 38, 39, 40]. Госпитализация по поводу инфекции и боль являются двумя наиболее выраженными предикторами связанного со здоровьем плохого качества жизни у детей с тяжелой формой ЦП [41, 42]. Следует обратить внимание практического врача, что респираторные заболевания на фоне ЦП и других патологий должны рассматриваться в контексте хронической микробной инфекции, а не острой вирусной, в отличие от здоровых детей, поскольку любая интеркуррентная инфекция увеличивает интенсивность бактериальной колонизации [43, 44]. Именно поэтому контроль хронической микробной инфекции важен для преемственности между поликлиникой и стационаром при принятии решения

о стартовой антимикробной терапии на дому, либо при госпитализации в другие отделения, не связанные с паллиативной службой. То есть практический врач в своей повседневной работе должен иметь представление о микробной колонизации дыхательных путей у ребенка с ЦП, а также других актуальных для пациента локусов (трахеостома, цистостома, гастростома и т.д.). Знания о том, какая микрофлора колонизирует слизистые оболочки, какие свойства чувствительности и/или резистентности к антимикробным препаратам она имеет, являются необходимыми для своевременного и адекватного назначения терапии обострений или базисного лечения.

Ретроспективный обзор Gerdung показал, что у 62% детей с ЦП, поступивших с пневмонией, из мокроты были выделены грамотрицательные бактерии, что было связано с прогрессивным ухудшением состояния и неблагоприятными исходами [45]. Thorburn отметил аналогичные результаты: у детей с ЦП, нуждающихся в ИВЛ более трех суток [46]. 89% были носителями различных видов *Pseudomonas* или *Klebsiella*, из них 47% имели устойчивость к антибиотикам. Колонизация *P. aeruginosa* у детей с ЦП, ассоциирована с высоким риском аспирации и развитием тяжелой пневмонии, массивных плевральных выпотов, интубации, увеличением частоты и длительности госпитализации в ОРИТ [20].

Уменьшение респираторных симптомов и отсутствие госпитализаций продемонстрировано после начала ежемесячной ингаляционной терапии тобрамицином на фоне ЦП [47].

У детей с тяжелым ЦП и рецидивирующими респираторными обострениями также можно рассмотреть вопрос об антимикробной профилактике, как у пациентов с муковисцидозом (МВ) [44].

Бронхолегочная дисплазия

Доказано, что микробная колонизация дыхательных путей является одним из факторов, приводящих к повреждению легочной ткани при БЛД [48, 49, 50], прогрессированию воспалительного ответа и реализации неонатального сепсиса [51, 52, 53].

Особенности микробной колонизации в свою очередь определяются способом родоразрешения и видом вскармливания. Так, например, у младенцев, рожденных путем кесарева сечения, наблюдалась задержка общего развития респираторной микробиоты со специфическим снижением колонизации бактериями из родов *Corynebacterium* и *Dolosigranulum*, что, возможно, влияет на здоровье органов дыхания в дальнейшей жизни [54, 55].

Микробная колонизация кишечника, а затем и повышенная проницаемость кишечной стенки тесно связана с последующей колонизацией легких, которая приводит к усугублению клинических проявлений БЛД [56, 57].

В случаях тяжелой БЛД необходима продолжительная респираторная поддержка, в том числе на дому (оксигенотерапия, СРАР и НИВЛ). Трахеостомия в таких случаях требуется для обеспечения длительной вентиляции, что

сопряжено с проведением хирургического вмешательства, постпроцедурного мониторинга в отделении интенсивной терапии, длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, потребности в седации и миорелаксации [58, 59], все перечисленное только повышает риск инфицирования внутрибольничными мультирезистентными микроорганизмами [60]. В свою очередь, многочисленными исследованиями были продемонстрированы ассоциации между колонизацией ряда микроорганизмов и клиническим течением БЛД (Таблица 1).

Различные виды *Ureaplasma* являются наиболее распространенными микробами, обнаруживаемыми в амниотической жидкости и в плаценте после преждевременных родов, получены многочисленные ассоциации между колонизацией различными видами этих патогенов с неблагоприятными исходами новорожденных, в том числе, с тяжелой БЛД [67]. Так же Van Mechelen К показали ассоциацию между колонизацией цервикального канала *Ureaplasma* spp. и БЛД (ОШ 8,34; 95% ДИ 1,21–57,45) [68].

Таким образом, в когорте недоношенных детей с БЛД в реальной клинической

Дизайн исследования	Основные результаты
Когортное исследование [n = 55; средний гестационный возраст (ГВ) 26,2 недели (23–30 недель)] [61].	<i>Ureaplasma parvum</i> была фактором риска ухудшения БЛД и летального исхода (ОШ = 4,80, 95% ДИ: 1,15–20,13). <i>Mycoplasma humani</i> ассоциирована с тяжелым течением БЛД.
Когортное исследование (n = 10; диапазон ГВ 24–27 недель) [62].	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>U. parvum</i> и <i>U. urealyticum</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp. и <i>Escherichia</i> spp. были связаны с ухудшением БЛД.
Когортное исследование (n = 25; диапазон ГВ 24–32 недели) [63].	Ухудшение БЛД ассоциировано с колонизацией <i>Acinetobacter</i> в раннем неонатальном периоде, с последующим увеличением частоты выделения представителей родов <i>Staphylococcus</i> и <i>Klebsiella</i> .
Когортное исследование (n = 51; средний ГВ: 24,5 ± 0,2 недели) [64].	БЛД ассоциирована с увеличением протеобактерий, снижением фирмикутов, фузобактерий и лактобацилл.
Исследование случай-контроль (n = 169; диапазон ГВ: 23–29 недель) [65].	<i>Corynebacterium</i> spp. были ассоциированы с тяжелой формой БЛД (p = 0,03).
Когортное исследование (n = 152; средний ГВ: легкая форма БЛД 25,69 ± 1,3 недели; умеренная форма БЛД 25,61 ± 1,63 недели; тяжелая форма БЛД, 25,4 ± 1,56 недели) [66].	Тяжелая форма БЛД ассоциирована с большим бактериальным разнообразием, уменьшением количества стафилококков после рождения и обильным ростом <i>Ureaplasma</i> .

Таблица 1

Характеристика и основные результаты исследований микробной колонизации дыхательных путей у детей с бронхолегочной дисплазией

Table 1

Characteristics and main results of studies of microbial colonization of the respiratory tract in children with bronchopulmonary dysplasia

практике нужно рассмотреть возможность проведения ПЦР для выявления внутриклеточных патогенов из родов *Ureaplasma* и *Mycoplasma* с определением

чувствительности к антибиотикам и последующим назначением макролидов в монотерапии или в комбинации с базовым антимикробным препаратом.

Нейродегенеративные заболевания: спинальная мышечная атрофия

В случаях тяжелых нервно-мышечных заболеваний у пациентов часто наблюдается стремительное прогрессирование мышечной слабости и дыхательной недостаточности, усугубляемые периодическими тяжелыми респираторными обострениями [69–72].

Именно респираторные проявления являются основной причиной ухудшения симптомов и госпитализации [73]. Контролируемая неинвазивная ИВЛ (НИВЛ) и возможная трахеостомия с домашней механической вентиляцией составляет основу поддерживающей терапии для пациентов со спинальной мышечной атрофией (СМА) [74–77].

Показано, что дети со СМА, находящиеся на НИВЛ подвержены персистирующей и хронической инфекции, вызванной *P. aeruginosa* [77]. Причем, устройства НИВЛ колонизируются *P. aeruginosa* достаточно быстро, и в дальнейшем, после обработки

самого девайса и проведения эрадикации у пациента, остаются источником повторного и рецидивирующего заражения ребенка с формированием хронической легочной инфекции, что может усугублять тяжесть повреждения легких на фоне СМА. Необходимо отметить, что курсы эрадикационной терапии у пациентов и обеззараживание НИВЛ часто являются неэффективными по причине множественной лекарственной устойчивости, которая может быть различной у отдельных изолятов *P. aeruginosa* при персистировании сразу нескольких её фенотипов [77].

Следовательно, для диагностики инфицирования *P. aeruginosa* и контроля эрадикации микробиологическое исследование бронхиального секрета, бактериологические посевы с трахеостомы должны стать неотъемлемой частью стандартного перечня обследований для таких детей.

Муковисцидоз

Хроническая инфекция легких (ХИЛ) и воспаление являются отличительными признаками поражения легких при муковисцидозе (МВ). ХИЛ на фоне МВ является полимикробной, с типичными патогенами, включая, *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia* spp., *S. maltophilia* и *A. xylosoxidans* [78, 79].

P. aeruginosa, *Achromobacter* spp., *S. maltophilia* и *B. cepacia* становятся более распространенными возбудителями рецидивирующих инфекций у детей старшего возраста и взрослых с муковисцидозом. *P. aeruginosa*, *Methicillin-resistant S. aureus* и бактерии комплекса *B. cepacia* связаны с более плохими клиническими исходами, включая ускоренное снижение функции легких и высокую летальность при МВ [79].

Хорошо известно, что колонизация *P. aeruginosa* имеет негативные клинические последствия в виде прогрессирования поражения легких и снижения функции внешнего дыхания, именно по этой причине большое внимание в протоколах ведения пациентов с МВ уделяется эрадикационной терапии при первичном высеве и контроле микробного роста при хронической инфекции легких (ХИЛ) [80]. Микробы, колонизирующие дыхательные пути у пациентов с МВ могут быть опасны для других пациентов паллиативных отделений, это необходимо принимать во внимание, разобщая не только пациентов с МВ друг от друга, но и разграничивая детей с ЦП, БЛД от МВ в зависимости от этиологии ХИЛ.

Хронический критический пациент с трахеостомой

Трахеостомия требуется для обеспечения длительной вентиляции, что сопряжено с проведением хирургического вмешательства, постпроцедурного мониторинга в отделении интенсивной терапии, длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, потребности в седации и миорелаксации [81, 82], все перечисленное только повышает риск инфицирования внутрибольничными мультирезистентными микроорганизмами [83]. Бактериальная колонизация после наложения трахеостомы наблюдается у всех пациентов [84], при этом до 90% детей имеют респираторные культуры, в которых размножается *P. aeruginosa* [85].

Бактериальная пневмония и другие инфекции дыхательных путей являются частыми причинами госпитализации детей с трахеостомой [86]. Важно отметить, что колонизация дыхательных путей *P. aeruginosa*, начинаясь с орофарингеального носительства до проведения операции трахеостомии, прогрессирует до эндотрахеальной трубки в последующем – трахеостомической трубки и колонизации нижних дыхательных путей [87].

Гораздо меньше исследована связь между выделением *P. aeruginosa* и клиническими исходами у детей с трахеостомией. [88]. Проспективное исследование 45 детей, перенесших трахеостомию, продемонстрировало связь колонизации *P. aeruginosa* с повторной госпитализацией, обострениями респираторной инфекции у детей с трахеостомой [89].

Исследование с включением 210 детей, перенесших операцию трахеостомии по различным причинам, включающим недоношенность, обструкцию дыхательных путей, хронические болезни легких, ЦП, нейромышечные заболевания, травмы показало, что наличие пре-трахеостомического высева *P. aeruginosa* ассоциировано с 11-кратным повышением риска хронической посттрахеостомической синегнойной инфекции (OR=11.3; 95% CI: 4–1.5), 6-кратным увеличением риска использования бета-агонистов (OR=6.3; 95% CI: 1.1–36.8) и ингаляционных глюкокортикостероидов (OR=1.8 (CI: 0.9, 3.8)). В связи с полученными результатами авторы обсуждают возможность проведения эрадикации *P. aeruginosa* до операции трахеостомии [90].

Хронический критический ребенок на неинвазивной искусственной вентиляции

Rodrigues и соавторы провели серию последовательных исследований 40 пациентов, использующих НИВЛ по различным показаниям, включая рестриктивное заболевание легких [91], было обнаружено, что 25% пациентов были колонизированы потенциально патогенными микроорганизмами (ППМ), чаще всего *S. aureus*, Контаминация аппарата

для НИВЛ совпадала с колонизацией дыхательных путей генетически идентичными бактериями в 60% случаев.

Обследование 23 пациентов с рестриктивным заболеванием легких, использующих НИВЛ [92], показало, что 22% контуров НИВЛ были контаминированы, изолированы коагулазонегативные стафилококки и грибы.

Антибиотикорезистентность как главная проблема грамотрицательной флоры

Гр- бактерии с множественной лекарственной устойчивостью представляют сегодня одну из самых серьезных проблем для здравоохранения. Сдерживание распространения такой микрофлоры является сложной задачей в отделениях [93]. Усугубление тяжести

клинических симптомов и неблагоприятные клинические исходы ассоциированы с мультирезистентными патогенами (табл. 2) [94].

Так, сравнение клинических особенностей критического состояния и исходов среди пациентов с резистентной к левофлоксацину

(MIC >2 мкг/мл) и чувствительной к левофлоксацину (MIC ≤2 мкг/мл) бактериемией, вызванной *Elizabethkingia meningoseptica*, показало, что оценка по шкале APACHE II (ОШ 1,08; 95% ДИ 1,02–1,14; p = 0,008) была единственным независимым фактором риска развития резистентной к левофлоксацину бактериемии *E. meningoseptica*. Кроме того, 14-дневная летальность пациентов с левофлоксацинрезистентной бактериемией *E. meningoseptica* (p = 0,003) была значительно выше, чем у пациентов с патогеном, чувствительным к левофлоксацину [94].

Резистентность к β-лактамазам развивается по целому ряду механизмов, в которых участвуют гены, передающиеся между бактериями, в основном через плазмиды, сейчас известны и молекулярные механизмы устойчивости к β-лактамам у грамотрицательных бактерий, включая совместное присутствие генов устойчивости к β-лактаму в уникальных комбинациях и наличие генов устойчивости к β-лактамам и другим антибиотикам у одних и тех же бактерий (табл. 2).

Согласно классификации Амблера, более 1800 описанных вариантов подразделяются на четыре типа β-лактамаз на основе последовательности белка: А (сериновые пенициллиназы), В (металло-β-лактамазы), С (цефалоспорины) или D (оксациллиназы), которые проявляют устойчивость к пенициллину, большинству β-лактамов, цефалоспоринов и клотримазола, соответственно. Хорошо известно, что основная устойчивость микроорганизмов обусловлена выработкой β-лактамаз расширенного спектра действия (ESBL), AmpC β-лактамаз и карбапенемаз.

Бета-лактамное кольцо во всех цефалоспориновых первого, второго, третьего поколения и азтреонаме гидролизуется β-лактамазами, в то время как на большинство цефалоспоринов четвертого поколения также влияет ESBL (Extended spectrum beta-lactamase) [38].

Неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия назначается большинству случаев грамотрицательных бактериемий в отделениях интенсивной терапии и связана с худшими исходами. Так, было проведено 8-летнее когортное исследование пациентов отделения интенсивной терапии с грамотрицательной бактериемией. Неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия была определена, когда пациент не получал никакого противомикробного средства, к которому были чувствительны возбудители микроорганизмов в течение 24 ч после взятия посева крови. Из 376 эпизодов грамотрицательной бактериемии 75 (19,9%) получали неадекватную эмпирическую антибактериальную терапию. Причиной неадекватного лечения была в основном резистентность патогена к назначенным антибиотикам (88,0%). Бактериemia, вызванная *P. aeruginosa* и бактериями, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра действия (ESBL) имели самый высокий риск неадекватного лечения. Эмпирически неадекватно пролеченные бактериемии значительно чаще имели худшие исходы, чем при адекватной терапии, включая более высокий риск повреждения основных органов (20,0% против 6,6%, p < 0,001) и инфекционных осложнений (25,3% против 9,3%, p < 0,001), а также общую смертность (22,7% против 11,0%, p = 0,013) [34].

Клиническая неэффективность антимикробной терапии

Одним из частых осложнений лечения бактериальных инфекционных заболеваний в когорте хронических критических пациентов является клиническая неэффективность антимикробной терапии против штаммов, которые оказались чувствительными в клинических лабораторных исследованиях (antibiotic treatment failure [ATF] – неэффективность лечения антибиотиками), т.е. по результатам бактериологического исследования. Наблюдения в различных клинических

условиях показали, что ATF приводит к увеличению продолжительности пребывания в стационаре, использованию нескольких антибиотиков, росту заболеваемости и смертности [95].

Патофизиология и молекулярная основа ATF при инфекции *P. aeruginosa* остаются неясными. Показано, что ATF у пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*, не связана с классом антибиотиков или профилем резистентности

микроорганизмов [96]. Было продемонстрировано, что *P. aeruginosa* проявляет адаптивную толерантность к антибиотикам при выращивании в биологически значимых средах, таких как сыворотка человека, фенотип, известный как сывороточно-ассоциированная толерантность к антибиотикам (serum-associated antibiotic tolerance, SAT) [97]. В отличие от статических детерминант резистентности, где сайты связывания лекарственного средства изменены или ферменты разлагают антибиотик, SAT не приводит к изменению клинической минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Лабораторные штаммы *P. aeruginosa* чувствительны к ципрофлоксацину и тобрамицину в бульонных культурах, но становятся толерантными к МПК антибиотиков при воздействии на сыворотку

человека [97]. Было высказано предположение, что фенотип SAT позволяет *P. aeruginosa* сохраняться в среде хозяина, несмотря на назначение адекватного противомикробного лечения. В исследовании Morrison JM и соавторов SAT *P. aeruginosa* выявлена у 64% детей с МВ и наличием трахеостомы [98].

Антибиотики жизненно необходимы тем пациентам с ХКС, которые действительно инфицированы, и микробная колонизация вызывает клинически значимые для пациента последствия при хроническом высеве. Каждый раз при назначении антимикробной терапии необходимо помнить, что чрезмерное частое использование антибиотиков широкого спектра действия чревато увеличением колонизации бактериями и антибиотикорезистентностью [52].

β-лактамазы	Механизмы	Резистентные штаммы	β-лактамные антибиотики
CTX-M-3, CTX-M-15, CTX-M-16, CTX-M-19, CTX-M-27	Гидролиз, мутация, ESBLs	<i>E. coli</i>	Цефтазидим
CTX-M-9, CTX-M-13, CTX-M-14.	Плазмида, опосредованная, транспозон гена <i>tnp A</i> , последовательность вставки ISEcp-1 на плазмиде ESBLs	Enterobacteriaceae, <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Цефотаксим, цефтазидим
CTX-M-32	Замена Asp-240Gly	<i>E. coli</i>	Цефотаксим, цефтазидим и азтреонам
CTX-M-2, CTX-M-39	ESBL, опосредованные плазмидой, замещение аргинина	<i>E. coli</i>	Цефотаксим
CTX-M-32	Замена ESBL на Asp-240Gly	<i>E. coli</i>	Цефтазидим
CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-57 наряду с <i>qnrB</i> и <i>qnrS</i>	Плазмидная замена ESBL, активный отток	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Цефтазидим и хинолоны
CTX-M	Однонуклеотидная мутация	<i>Salmonella spp.</i>	Цефтриаксон
CTX-M-2, CTX-M-3, CTX-M-14	Плазмидная замена ESBL	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Цефалоспорины
CTX-M-14	Плазмидная замена ESBL	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Цефотаксим и цефтазидим
TEM-30, TEM-34, TEM-40, TEM-51	Замена одной аминокислоты	<i>E. coli</i>	Цефокситин
TEM-1, TEM-30, TEM-33,	ESBL, опосредованные плазмидой	<i>E. coli</i>	Цефотаксим
TEM-3, TEM-4, TEM-133	Мутации L21F, E104K и R164S	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Цефтазидим, цефотаксим
TEM-1 наряду с <i>qnrB</i> и <i>qnrS</i>	Замена ESBLs, опосредованная плазмидой, активный отток	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Цефтазидим и хинолоны
TEM-34, TEM-40	Мутации гена одной аминокислоты	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Цефотаксим, клавулановая кислота

Таблица 2

Эволюционные тенденции в развитии устойчивости к β-лактамам [32]

Table 2

Evolutionary trends in the development of β-lactam resistance [32]

β-лактамазы	Механизмы	Резистентные штаммы	β-лактамные антибиотики
TEM-1	Однонуклеотидная мутация ESBLs	<i>Salmonella spp.</i>	Налидиксовая кислота, ампициллин, цефтриаксон, котримоксазол, хлорамфеникол и ципрофлоксацин
SHV-1	Мутация гена, гидролиз	Enterobacteriaceae, <i>K. pneumoniae</i>	Пенициллины, цефалоспорины 1-го поколения
SHV-5, SHV-12	ESBL, опосредованные плазмидой, замещение	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Цефотаксим
SHV-36	Мутация	<i>E. coli</i> и Enterobacter cloacae	Цефалоспорины
SHV-2, SHV-5, SHV-12 наряду с <i>qnrB</i> и <i>qnrS</i>	Замена ESBLs, опосредованная плазмидой, активный отток	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Цефтазидим и хинолоны
SHV-1, SHV-11, SHV-12, SHV-18, SHV-28	Аминокислотная мутация	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Пенициллин, амоксициллин, оксациллин, цефокситин, цефотаксим
SHV-1, SHV-10	Ацилирование фермента S130G, пониженное карбамирование	<i>E. coli</i>	Авибактам, диазабициклооктан
КПК-1	Карбапенем-гидролизующая β-лактамаза, изменения в экспрессии порина	<i>K. pneumoniae</i>	Цефалоспорины, азтреонам, имипенем, меропенем
КПК-1	Карбапенем-гидролизующая β-лактамаза,	Enterobacteriaceae	Цефалоспорины, азтреонам,
КПК-2, КПК-3	Карбапенем-гидролизующая β-лактамаза	<i>K. pneumoniae</i> ST258	Цефалоспорины, пенициллин,
КПК-2	Плазмидная карбапенем-гидролизующая β-лактамаза	<i>K. pneumoniae</i> ST11	Цефтазидим, цефокситин, пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам
КПК-кп	опосредованный плазмидой rkp28 гидролиз	<i>K. pneumoniae</i>	Цефалоспорины
NDM-1	ESBLs, непроницаемость для порина	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Имипенем, эртапенем, меропенем
NDM-1	Устойчивость, опосредованная плазмидой	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Имипенем, эртапенем, меропенем, азтреонам
NDM-1	Плазмидный <i>bla</i> _{NDM-1}	<i>K. pneumoniae</i> ST11 <i>K. pneumoniae</i> ST14	Имипенем, эртапенем, меропенем
NDM-1	Плазмидный <i>bla</i> _{NDM-1}	<i>K. pneumoniae</i>	Все β-лактамы, кроме азтреонама
NDM +KPC	Ферментативная деградация, опосредованная плазмидой	Enterobacteriaceae	Весь карбапенем

β-лактамазы	Механизмы	Резистентные штаммы	β-лактамные антибиотики
NDM-1	<i>bla</i> _{NDM-1}	<i>Salmonella spp.</i>	Ампициллин Амоксициллин- клавулановая кислота Пиперациллин- тазобактам Цефтриаксон Триметоприм- сульфаметоксазол
NDM-1	Плаزمида IncN р46 с элементом ISCR1	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Карбапенемы
NDM-1	Плазмидный <i>bla</i> _{NDM-1}	<i>Acinetobacter baumannii</i> ST1	Карбапенемы
NDM-1	<i>NDM-1</i> _{bla} на транспозоне	<i>Acinetobacter spp.</i>	Меропенем
NDM-1 + qnrB + aac + SHV-11	<i>NDM-1</i> _{bla} и потеря внешней мембраны	<i>E. coli</i>	Множественная лекарственная устойчивость
NDM-1 + KPC-3, gyrA, gyrB, parC, parE и armA	Плазмидный <i>bla</i> _{NDM-1} и потеря поринов	<i>E. cloacae</i>	Множественная лекарственная устойчивость
OXA	Мутация одной аминокислоты	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Цефокситин
OXA-2	Замена ESBLs, опосредованная плазмидой	<i>E. coli</i>	Цефотаксим
OXA-10, OXA17, OXA-74	Отсутствие образования OprD	<i>P. aeruginosa</i>	Цефипим и цефотаксим
OXA-48	ESBLs, непроницаемость для порина	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Имипенем, эртапенем, меропенем
OXA-23, OXA-58	Гидролиз оксациллиназой	<i>Acinetobacter spp.</i>	Меропенем
КПК-1	Карбапенем-гидролизующая β-лактамаза, изменения в экспрессии порина	<i>K. pneumoniae</i>	Цефалоспорины, азтреонам, имипенем, меропенем
КПК-1	Карбапенем-гидролизующая β-лактамаза,	Enterobacteriaceae	Цефалоспорины, азтреонам,
КПК-2, КПК-3	Карбапенем-гидролизующая β-лактамаза	<i>K. pneumoniae</i> ST258	Цефалоспорины, пенициллин,
КПК-2	Плазмидная карбапенем-гидролизующая β-лактамаза	<i>P. aeruginosa</i> ST11	Цефтазидим, цефокситин, пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам
КПК-кп	опосредованный плазмидой rkp28 гидролиз	<i>K. pneumoniae</i>	Цефалоспорины
NDM-1	ESBLs, непроницаемость для порина	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Имипенем, эртапенем, меропенем
NDM-1	Устойчивость, опосредованная плазмидой	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Имипенем, эртапенем, меропенем, азтреонам
NDM-1	Плазмидный <i>bla</i> _{NDM-1}	<i>K. pneumoniae</i> ST11 <i>K. pneumoniae</i> ST14	Имипенем, эртапенем, меропенем
NDM-1	Плазмидный <i>bla</i> _{NDM-1}	<i>K. pneumoniae</i>	Все β-лактамы, кроме азтреонама

β-лактамазы	Механизмы	Резистентные штаммы	β-лактамные антибиотики
NDM +KPC	Ферментативная деградация, опосредованная плазмидой	Enterobacteriaceae	Весь карбапенем
NDM-1	<i>bla</i> _{NDM-1}	<i>Salmonella spp.</i>	Ампициллин Амоксициллин- клавулановая кислота Пиперациллин- тазобактам Цефтриаксон Триметоприм- сульфаметоксазол
NDM-1	Плазида IncN р46 с элементом ISCR1	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	Карбапенемы
NDM-1	Плазмидный <i>bla</i> _{NDM-1}	<i>A. baumannii ST1</i>	Карбапенемы
NDM-1	<i>NDM-1</i> _{bla} на транспозоне	<i>Acinetobacter spp.</i>	Меропенем
NDM-1 + qnrB + aac + SHV-11	<i>NDM-1</i> _{bla} и потеря внешней мембраны	<i>E. coli</i>	Множественная лекарственная устойчивость
NDM-1 + KPC-3, <i>gyrA</i> , <i>gyrB</i> , <i>parC</i> , <i>pare</i> и <i>armA</i>	Плазмидный <i>bla</i> _{NDM-1} и потеря поринов	<i>E. cloacae</i>	Множественная лекарственная устойчивость
AmpC	Мутации в положениях -42 и -32 промоторной области <i>AmpC</i>	<i>E. coli</i>	Цефокситин
DHA-1	Опосредованная плазмидой гидролизующая β-лактамаза	<i>K. pneumoniae ST11</i>	Цефтазидим, цефокситин, пиперациллин/ тазобактам, цефоперазон/ сульбактам
AmpC	Сверхэкспрессия <i>MexXY-OpгM</i> и <i>MexAB-OpгM</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Цефипим и цефотаксим
AmpC	сверхэкспрессия гена <i>AmpC</i> и гидролиз оксиминоцефалоспоринов	Enterobacteriaceae	Цефалоспорины
AmpC	Меньшая генерация и низкая активация <i>AmpC</i> приводит к ограничению β-лактамов в периплазматической области	Enterobacteriaceae	Цефалоспорин
AmpC + TEM	Мутации в генах	<i>E. coli</i>	Амоксициллин, цефиксим, налидиксовая кислота, гентамицин, цефтриаксон, цефтазидим, ТМР, дифлоксацин, цефотаксим,
AmpC + CTX-M	Мутация в промоторе в положении -31	<i>E. coli</i>	Цефподоксим
AmpC	Избыточная продукция <i>blaAmpC</i> , мутация в отделах оттока, мутация RBP3	<i>P. aeruginosa</i>	Цефтазидим

Заключение

Таким образом, дети с хроническими критическими состояниями являются одной из когорты нуждающихся в изучении патофизиологических механизмов формирования, прогрессирования, стабилизации ХКС, рассмотрении и анализе траекторий исходов «критических» пациентов. Выживание пациентов с ХКС сопровождается значительными финансовыми затратами в паллиативной службе, а также требует совершенствования имеющихся и разработки новых высокотехнологичных реабилитационных мероприятий, что невозможно без знания молекулярных, патофизиологических основ ХКС.

Увеличение количества койко-дней в стационарах у таких детей, несомненно, повышает риск развития мультирезистентных бактериальных инфекций, представителями которых, на сегодняшний день, чаще всего выступают нетипичные виды микроорганизмов.

Учитывая особенности микробной колонизации при хронических критических состояниях у детей, необходим строгий персонализированный подход к оценке факторов риска

инфицирования мультирезистентными микроорганизмами, включающий обязательное периодическое микробиологическое исследование актуальных для пациента локусов и биологических материалов (мокрота, кровь, трахеостома, катетер и т.д.) для назначения подходящей антимикробной терапии при обострении хронической инфекции легких или же проведения эрадикационных курсов при первичном инфицировании.

Для профилактики хронического критического состояния должен проводиться микробиологический мониторинг с учетом чувствительности к антибиотикам с целью своевременной антибактериальной терапии, а в некоторых случаях и антибиотикопрофилактики.

Совокупность работы амбулаторной, стационарной и паллиативной служб и мультидисциплинарной команды специалистов над задачами выживания «критических» пациентов детского возраста сможет улучшить ситуацию не только в конкретном медицинском учреждении, но и в медицине в целом.

ИНФОРМАЦИЯ О ФИНАНСИРОВАНИИ

Финансирование работы не проводилось.

FINANCIAL SUPPORT

The work was not funded.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there is no conflict of interest.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Дизайн исследования не предполагал наличия информированного согласия пациентов или их родителей либо законных представителей.

INFORMED CONSENT

The design of the study did not require the informed consent of patients or their parents or legal guardians.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е. В. Лошкова – научная концепция обзора, поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание статьи, окончательная проверка рукописи.

А. Л. Солнышко – научная концепция обзора, обсуждение рукописи.

А. В. Лямин – обсуждение рукописи.

Т. С. Люлька – поиск и анализ литературы, написание статьи, обсуждение рукописи, техническое редактирование.

И. В. Дорошенко – структурирование материала, обсуждение рукописи, техническое сопровождение.

А. В. Будкин – обсуждение рукописи.

О. А. Евтехова – техническое сопровождение.

В. В. Шадрина – обсуждение рукописи.

CONTRIBUTION OF THE AUTHORS

E. V. Loshkova – scientific review concept, literature search and analysis, material structuring, article writing.

A. L. Solnyshko – literature search and analysis, material structuring, article writing.

T. S. Liulka – literature search and analysis, article writing, technical support.

A. V. Budkin – discussion of the manuscript.

I. V. Doroshenko – material structuring, technical support.

O. A. Evtekhova – technical support.

V. V. Shadrina – discussion of the manuscript.

Лошкова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета; старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний

Солнышко Андрей Леонидович, к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии; Заместитель главного врача по лечебной работе; врач анестезиолог-реаниматолог

Лямин Артем Викторович, д.м.н., профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и алергологии

Люлька Татьяна Сергеевна, студент 6 курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии

Будкин Александр Владимирович, врач – педиатр паллиативного отделения

Дорошенко Иван Владимирович, студент 5 курса педиатрического факультета, член научного студенческого кружка по неонатологии на базе кафедры госпитальной педиатрии

Евтехова Ольга Александровна, ординатор по специальности Неонатология

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заместитель директора; руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы

Шадрина Вера Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии

Elena V. Loshkova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics; Senior Researcher at the Department of Hereditary and Metabolic Diseases; *ORCID: 0000-0002-3043-8674*

Andrey L. Solnyshko, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care; Deputy Chief Physician for medical work; anesthesiologist-resuscitator; *ORCID: 0000-0003-0596-635X*

Artem V. Lyamin, graduate Doctor of Science, Professor of the Department of General and Clinical and Biological Microbiology, Immunology and Allergology; *ORCID: 0000-0002-5905-1895*

Tatiana S. Liulka, 6th year student of the Faculty of Pediatrics; member of the scientific student circle on neonatology on the basis of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000-0003-2048-1852*

Alexander V. Budkin, doctor – pediatrician of the palliative department; *ORCID: 0009-0008-7135-7361*

Ivan V. Doroshenko, 5th year student of the Faculty of Pediatrics; member of the scientific student circle on neonatology on the basis of the Department of Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000-0002-0747-5952*

Olga A. Evtekhova, resident in the specialty Neonatology; *ORCID: 0009-0004-2002-7988*

Elena I. Kondratieva, Doctor of Medical Sciences, Professor and Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Department of Genetic and Respiratory Diseases; *ORCID: 0000-0001-6395-0407*

Vera V. Shadrina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics; *ORCID: 0000-0002-2588-2260, Scopus Author ID: 57193907829*

Литература | References

1. Parfenov A.L., Petrova M.V., Pichugina I.M., Luginina E.V. Comorbidity development in patients with severe brain injury resulting in chronic critical condition (review). *Obsaa reanimatologia*. 2020; 16(4): 72–89, (In Russ.) doi: 10.15360/1813–9779–2020–4–72–89.
Парфенов А.Л., Петрова М.В., Пичугина И.М., Лугинина Е.В. Формирование коморбидности у пациентов с тяжелым повреждением мозга и исходом в хроническое критическое состояние (обзор). *Общая реаниматология* 2020; 16(4): 72–89, doi: 10.15360/1813–9779–2020–4–72–89.
2. Girard K., Raffin T.A. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care*. 1985. Vol. 30, No 5. pp. 339–347.
3. Grigoriev E.V., Matveeva V.G., Shukevich D.L., Radivilko A.S., Velikanova E.A., Khanova M.Y. Induced immunosuppression in critical conditions: diagnostic possibilities in clinical practice. *Siberian Medicine Bulletin*. 2019; 18 (1): 18–29. (In Russ.) doi: 10.20538/1682–0363–2019–1–18–29.
Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 18–29. doi: 10.20538/1682–0363–2019–1–18–29.
4. Hawkins R. B., Raymond S. L., Stortz J. A., Horiguchi H., Brakenridge S. C., Gardner A., Efron P.A., Bihorac A., Frederick M.S., Moore F.A., Moldawer L.L. Chronic critical illness and the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome. *Front Immunol*. 2018; 9: 1511, doi: 10.3389/fimmu.2018.01511.
5. Piradov M. A., Suponeva N. A., Voznyuk I. A., Kondratyev A. N., Shchegolev A. V., Belkin A. A., Zaitsev O. S., Pryanikov I. V., Petrova M. V., Ivanova N. E., Gnedovskaya E. V., Ryabinkina Yu. V., Sergeev D. V., Iazeva E. G., Legostaeva L. A., Fufaeva E. V., Petrikov S. S.; Russian Workgroup on Chronic Disorders of Consciousness. Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness. *Annaly klinicheskoy I eksperimental'noy nevrologii*. 2020; 14(1): 5–16, (In Russ.) doi: 10.25692/acen.2020.1.1.
Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., Кондратьев А.Н., Щёголев А.В., Белкин А.А., Зайцев О.С., Пряников И.В., Петрова М.В., Иванова Н.Е., Гнедовская Е.В., Рябинкина Ю.В., Сергеев Д.В., Язева Е.Г., Легостаева Л.А., Фуфаева Е.В., Петриков С.С.; Российская рабочая группа по проблемам хронических нарушений сознания. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(1): С. 5–16, doi: 10.25692/acen.2020.1.1.
6. Kandilov A.M., Ingber M., Morley M., Coomer N.M., Dalton K., Gage B., Superina C., Kennell D. Chronically Critically Ill Population Payment Recommendations (CCIP-PR). NC: Research Triangle Institute; 2014.
7. Belkin A.A., Davyidova N.S., Leyderman I.N., Borovskikh S.V., Khalin A.V. Bed-rest in intensive care and resuscitation. *Meditisina-Ural*. 2014; 8: 15–21. (In Russ.)
Белкин А.А., Давыдова Н.С., Лейдерман И.Н., Боровских С.В., Халин А.В. Bed-rest режим в интенсивной терапии и реанимации. *Медицина-Урал* 2014; 8: С. 15–21. doi: 10.21320/1818–474x-2018–2–12–23.
8. Belkin A.A. Syndrome effects of intensive therapy – post intensive care syndrome (PICS). *Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova* 2018; 2: 12–23, doi: 10.21320/1818–474x-2018–2–12–23. (In Russ.)
Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова* 2018; 2: 12–23, doi: 10.21320/1818–474x-2018–2–12–23.
9. Murphy Salem S., Graham R.J. Chronic Illness in Pediatric Critical Care. *Front Pediatr*. 2021 May 14;9:686206. doi: 10.3389/fped.2021.686206.
10. Mira J.C., Brakenridge S.C., Moldawer L.L., Moore F.A. Persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Clin* 2017; 33(2): 245–258, doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.001.]
11. Nelson J.E., Cox C.E., Hope A.A., Carson S.S. Chronic critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:446–54. doi: 10.1164/rccm.201002–0210.
12. Wiencek C., Winkelmann Care. Chronic critical illness: prevalence, profile, and pathophysiology. *AACN Adv Crit Care*. (2010) 21:44–61. doi: 10.1097/NCL.0b013e3181c6a162.
13. Conlon N, Breatnach C, O'Hare BP, Mannion DW, Lyons BJ. Health-related quality of life after prolonged pediatric intensive care unit stay. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:41–4. doi: 10.1097/PCC.0b013e31819371f6

14. McDougall C.M., Adderley R.J., Wensley D.F., Seear M.D. Long-term ventilation in children: Longitudinal trends and outcomes. *Arch Dis Child.* 2013;98:660–5. doi: 10.1136/archdischild-2012-303062.
15. Shestopalov A.E., Yakovleva A.V., Lukyanets O.B., Petrova M.V. *Metabolic predictors of life-threatening conditions in patients in chronic critical illness. Clinical nutrition and metabolism.* 2022;3(1):38–49. (In Russ.) doi: 10.17816/clinutr105625.
Шестопалов А.Е., Яковлева А.В., Лукьянец О.Б., Петрова М.В. Метаболические предикторы жизнеугрожающих состояний у больных в хроническом критическом состоянии. Клиническое питание и метаболизм. – 2022. – Т. 3. – № 1. – С. 38–49. doi: 10.17816/clinutr105625.
16. Nakov R., Segal J.P., Settanni C.R., Bibbò S., Gasbarrini A., Cammarota G., Ianiro G. Microbiome: what intensivists should know. *Minerva Anestesiol.* 2020; 86(7): 777–785. doi: 10.23736/s0375-9393.20.14278-0.
17. Siwicka-Gieroba D., Czarko-Wicha K. Lung microbiome – a modern knowledge. *Cent Eur J Immunol.* 2020; 45(3): 342–345. doi: 10.5114/ceji.2020.101266.
18. Polevichenko E.V., Bokeria E.L., Sukhanova E.I. Palliative medical care in the perinatal and neonatal periods: resources and principles of organization. Moscow. Prospect. 2022. 56 p. (In Russ.)
Паллиативная медицинская помощь в перинатальном и неонатальном периодах: ресурсы и принципы организации / Е.В. Полевиченко, Е.Л. Бокерия, Е.И. Суханова; под общ. ред. Е.В. Полевиченко. – Москва: Проспект, 2022. – 56 с.
19. Holmes C.L., Anderson M.T., Mobley H.L.T., Bachman M.A. Pathogenesis of Gram-Negative Bacteremia. *Clin Microbiol Rev.* 2021 Mar 10;34(2): e00234–20. doi: 10.1128/CMR.00234–20.
20. Gerdung C.A., Tsang A., Yasseen A.S. 3rd, Armstrong K., McMillan H.J., Kovesi T. Association Between Chronic Aspiration and Chronic Airway Infection with *Pseudomonas aeruginosa* and Other Gram-Negative Bacteria in Children with Cerebral Palsy. *Lung.* 2016 Apr;194(2):307–14. doi: 10.1007/s00408-016-9856-5.
21. Mazzariol A., Bazaj A., Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother.* 2017 Dec;29(sup1):2–9. doi: 10.1080/1120009X.2017.1380395.
22. Paveglio S., Ledala N., Rezaul K., Lin Q., Zhou Y., Provatas A.A., Bennett E., Lindberg T., Caimano M., Matson A.P. Cytotoxin-producing *Klebsiella oxytoca* in the preterm gut and its association with necrotizing enterocolitis. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):1321–1329. doi: 10.1080/22221751.2020.1773743.
23. Chu S.M., Hsu J.F., Lai M.Y., Huang H.R., Chiang M.C., Fu R.H., Tsai M.H. Risk Factors of Initial Inappropriate Antibiotic Therapy and the Impacts on Outcomes of Neonates with Gram-Negative Bacteremia. *Antibiotics (Basel).* 2020 Apr 23;9(4):203. doi: 10.3390/antibiotics9040203.
24. Blanchard A.C., Waters V.J. Microbiology of Cystic Fibrosis Airway Disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019 Dec;40(6):727–736. doi: 10.1055/s-0039-1698464.
25. El Rayes J., Rodríguez-Alonso R., Collet J.F. Lipoproteins in Gram-negative bacteria: new insights into their biogenesis, subcellular targeting and functional roles. *Curr Opin Microbiol.* 2021 Jun;61:25–34. doi: 10.1016/j.mib.2021.02.003.
26. Mills J.P., Marchaim D. Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: Infection Prevention and Control Update. *Infect Dis Clin North Am.* 2021 Dec;35(4):969–994. doi: 10.1016/j.idc.2021.08.001.
27. Sorhage A., Keenan S., Chong J., Byrnes C., Blackmore A.M., Mackey A., Hill T., Han D.Y., Stott N.S. Respiratory Health Inequities among Children and Young Adults with Cerebral Palsy in Aotearoa New Zealand: A Data Linkage Study. *J Clin Med.* 2022 Nov 25;11(23):6968. doi: 10.3390/jcm11236968.
28. Blair E., Langdon K., McIntyre S., Lawrence D., Watson L. Survival and mortality in cerebral palsy: observations to the sixth decade from a data linkage study of a total population register and national death index. *BMC Neurol.* 2019;19:1–11. doi: 10.1186/s12883-019-1343-1.
29. Verfürden M.L., Gilbert R., Sebire N., Hardelid P. Avoidable mortality from respiratory tract infection and sudden unexplained death in children with chronic conditions: a data linkage study. *Arch Dis Child.* 2018 Dec;103(12):1125–1131. doi: 10.1136/archdischild-2017-314098.
30. Gilman R.H., Brown K.H., Gilman J., Gaffar A., Alamgir S., Kibriya A. et al. Colonisation of the oropharynx with gram negative bacilli in children with severe protein calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:284–9. doi: 10.1093/ajcn/36.2.284.
31. Marpole R., Blackmore A.M., Gibson N., Cooper M.S., Langdon K., Wilson A.C. Evaluation and Management of Respiratory Illness in Children With Cerebral Palsy. *Front Pediatr.* 2020 Jun 24;8:333. doi: 10.3389/fped.2020.00333.
32. Blackmore A.M., Bear N., Blair E., Gibson N., Jalla C., Langdon K., Moshovis L., Steer K., Wilson A.C.

- Factors Associated with Respiratory Illness in Children and Young Adults with Cerebral Palsy. *J Pediatr*. 2016 Jan;168:151–157.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.09.064.
33. Myers L.L., Nerminathan A., Fitzgerald D.A., Chien J., Middleton A., Waugh M.C., Paget S.P. Transition to adult care for young people with cerebral palsy. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Feb;33:16–23. doi: 10.1016/j.prrv.2019.12.002.
 34. Ryan J.M., Peterson M.D., Ryan N., Smith K.J., O'Connell N.E., Liverani S. et al. Mortality due to cardiovascular disease, respiratory disease, and cancer in adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61:924–8. doi: 10.1111/dmcn.14176.
 35. Brooks J.C., Strauss D.J., Shavelle R.M., Tran L.M., Rosenbloom L., Wu Y.W. Recent trends in cerebral palsy survival. Part I: Period and cohort effects. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56:1059–64. doi: 10.1111/dmcn.
 36. Reid S.M., Carlin J.B., Reddihough D.S. Survival of individuals with cerebral palsy born in victoria, Australia, between 1970 and 2004. *Dev Med Child Neurol*. 2012;54:353–60. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04218.x
 - Himmelmann K, Sundh V. Survival with cerebral palsy over five decades in western Sweden. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57:762–7. doi: 10.1111/dmcn.12718.
 37. Sorhage A., Keenan S., Chong J., Byrnes C., Blackmore A.M., Mackey A., Hill T., Han D.Y., Stott N.S. Respiratory Health Inequities among Children and Young Adults with Cerebral Palsy in Aotearoa New Zealand: A Data Linkage Study. *J Clin Med*. 2022 Nov 25;11(23):6968. doi: 10.3390/jcm11236968.
 38. Blackmore A.M., Bear N., Blair E., Langdon K., Moshovis L., Steer K., Wilson A.C. Predicting respiratory hospital admissions in young people with cerebral palsy. *Arch Dis Child*. 2018 Dec;103(12):1119–1124. doi: 10.1136/archdischild-2017-314346.
 39. Meehan E., Freed G.L., Reid S.M., Williams K., Sewell J.R., Rawicki B. et al. Tertiary paediatric hospital admissions in children and young people with cerebral palsy. *Child Care Health Dev*. 2015; 41:928–37. doi: 10.1111/cch.12263.
 40. Meehan E., Reid S.M., Williams K., Freed G.L., Sewell J.R., Vidmar S. et al. Hospital admissions in children with cerebral palsy: a data linkage study. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59:512–9. doi: 10.1111/dmcn.13350.
 41. Elema A., Zalmstra T.A.L., Boonstra A.M., Narayanan U.G., Reinders-Messelink H.A., Annette A.A.J. Pain and hospital admissions are important factors associated with quality of life in nonambulatory children. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2016;105: e419–25. doi: 10.1111/apa.13493.
 42. Vemuri S., Baker L., Williams K., Hynson J. The last 2 years of life for children with severe physical disability: observations from a tertiary paediatric centre. *J Paediatr Child Health*. 2018;54:1357–61. doi: 10.1111/jpc.14092
 43. Gauba A, Rahman KM. Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Nov 3;12(11):1590. doi: 10.3390/antibiotics12111590.
 44. de Sandozequi A., Martínez-Anaya C. Bacterial surface-exposed lipoproteins and sortase-mediated anchored cell surface proteins in plant infection. *Microbiologyopen*. 2023 Oct;12(5): e1382. doi: 10.1002/mbo3.1382.
 45. Romaen K., Van Ussel I., Van Rossem C., Kenis S., Ceulemans B., Van Hoorenbeeck K., Verhulst S. *Pseudomonas aeruginosa* in children with cerebral palsy: a prospective study. *Front Pediatr*. 2023 Nov 6;11:1267345. doi: 10.3389/fped.2023.1267345.
 46. Thorburn K., Jardine M., Taylor N., Reilly N., Sarginson R.E., Van Saene H.K.F. Antibiotic-resistant bacteria and infection in children with cerebral palsy requiring mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:222–6. doi: 10.1097/PCC.0b013e31819368ac.
 47. Plioplys A.V, Kasnicka I. Nebulized tobramycin: Prevention of pneumonias in patients with severe cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med*. 2011;4:155–8. doi: 10.3233/PRM-2011-0168.
 48. Sun T, Yu H, Fu J. Respiratory Tract Microecology and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2021 Dec 13;9:762545. doi: 10.3389/fped.2021.762545.
 49. Ambalavanan N., Cotten C.M., Page G.P., Carlo W.A., Murray J.C., Bhattacharya S. et al. Integrated genomic analyses in bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2015;166:531–37. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.052.
 50. Klinger G., Sokolover N., Boyko V., Sirota L., Lerner-Geva L., Reichman B. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:115.e111-e9. doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.026.
 51. Khaertynov H.S., Anokhin V.A., Nikolaeva I.V., Semenova D.R., Lubin S.A., Agapova I.V., Muginova A.I., Khasanova G.R. Klebsiella neonatal sepsis. *Medical Journal of the North Caucasus*. 2016, 11(1), S. 82–86. (in Russ.) doi: 10.14300/mnnc.2016.11004.

- Хаертынов Х. С., Анохин В. А., Николаева И. В., Семенова Д. Р., Любин С. А., Агапова И. В., Мугинова А. И., Хасанова Г. Р. Клебсиеллезный неонатальный сепсис. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016, 11 (1), С. 82–86. doi: 10.14300/mnnc.2016.11004.
52. Klingenberg C., Kornelisse R. F., Buonocore G., Maier R. F., Stocker M. Culture-negative early-onset neonatal sepsis – at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front Pediatr.* 2018; 6: 285. doi: 10.3389/fped.2018.00285.
53. Skurikhina Yu. E., Prushinsky A. P., Zavalina D. E. Prevalence of purulent-septic infections in the departments of children's versatile hospital. *Title in english.* 2017;(32):58–67. (In Russ.)
Скурихина Ю. Е., Прушинский А. П., Завалина Д. Е. Распространенность гнойно-септических инфекций в отделениях детского многопрофильного стационара. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2017;(32):58–67.
54. Bosch A., Levin E., van Houten M. A., Hasrat R., Kalkman G., Biesbroek G. et al. Development of upper respiratory tract microbiota in infancy is affected by mode of delivery. *EBioMedicine.* (2016) 9:336–45. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.05.031.
55. Biesbroek G., Bosch A. A., Wang X., Keijser B. J., Veenhoven R. H., Sanders E. A. et al. The impact of breastfeeding on nasopharyngeal microbial communities in infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:298–308. doi: 10.1164/rccm.201401-0073OC.
56. Chen S-M., Lin C-P., Jan M-S. Early gut microbiota changes in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a pilot case-control study. *Am J Perinatol.* 2021;38:1142–9. doi: 10.1055/s-0040-1710554.
57. Marsland B. J., Trompette A., Gollwitzer E. S. The gut-lung axis in respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; S150–S6. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503-133AW.
58. Abman S. H., Collaco J. M., Shepherd E. G., Keszler M., Cuevas-Guaman M., Welty S. E., Truog W. E., McGrath-Morrow S. A., Moore P. E., Rhein L. M. et al. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatric.* 2017;181:12–28.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.082.
59. Baker C. D. Long-Term Ventilation for Children with Chronic Lung Disease of Infancy. *Curr Opin. Pediatric.* 2019;31:357–366. doi: 10.1097/MOP.0000000000000757.
60. Baumann T., Das S., Jarrell J. A., Nakashima-Paniagua Y., Benitez E. A., Gazzaneo M. C., Villafranco N. Palliative Care in Pediatric Pulmonology. *Children (Basel).* 2021 Sep 13;8(9):802. doi: 10.3390/children8090802.
61. Payne M. S., Goss K. C. W., Connett G. J., Kollampambil T., Legg J. P., Thwaites R. et al. Molecular microbiological characterization of preterm neonates at risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2010;67:412–8. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181d026c3.
62. Mourani P. M., Harris J. K., Sontag M. K., Robertson C. E., Abman S. H. Molecular identification of bacteria in tracheal aspirate fluid from mechanically ventilated preterm infants. *PLoS One.* 2011;6: e25959. doi: 10.1371/journal.pone.0025959.
63. Lohmann P., Luna R. A., Hollister E. B., Devaraj S., Mistretta T. A., Welty S. E. et al. The airway microbiome of intubated premature infants: characteristics and changes that predict the development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2014;76:294–301. doi: 10.1038/pr.2014.85.
64. Lal C. V., Travers C., Aghai Z. H., Eipers P., Jilling T., Halloran B. et al. The airway microbiome at birth. *Sci Rep.* 2016; 6:31023. doi: 10.1038/srep31023
65. Imamura T., Sato M., Go H., Ogasawara K., Kanai Y., Maeda H. et al. The microbiome of the lower respiratory tract in premature infants with and without severe bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol.* 2017;34:80–7. doi: 10.1055/s-0036-1584301.
66. Wagner B. D., Sontag M. K., Harris J. K., Miller J. I., Morrow L., Robertson C. E. et al. Airway microbial community turnover differs by BPD severity in ventilated preterm infants. *PLoS One.* (2017) 12: e0170120. doi: 10.1371/journal.pone.0170120.
67. Venturelli N., Zeis A., De Beritto T., Hageman J. R. Ureaplasma and Its Role in Adverse Perinatal Outcomes: A Review. *Neoreviews.* 2021 Sep;22(9): e574–e584. doi: 10.1542/neo.22-9-e574.
68. Van Mechelen K., Meeus M., Matheussen V., Donders G., Jacquemyn Y., Mahieu L. Association between maternal cervicovaginal swab positivity for Ureaplasma spp. or other microorganisms and neonatal respiratory outcome and mortality. *J Perinatol.* 2021 Jun;41(6):1–11. doi: 10.1038/s41372-020-00808-7.
69. Mercuri E., Bönnemann C. G., Muntoni F. Muscular Dystrophies. *Lancet.* 2019;394:2025–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32910-1.
70. Henricson E., Abresch R., Han J. J., Nicorici A., Goude Keller E., de Bie E., McDonald C. M. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes

- Over One Year. *PLoS Curr.* 2013;5. doi: 10.1371/currents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06.
71. Goemans N., Klingels K., van den Hauwe M., Boons S., Verstraete L., Peeters C., Feys H., Buyse G. Six-Minute Walk Test: Reference Values and Prediction Equation in Healthy Boys Aged 5 to 12 Years. *PLoS ONE.* 2013;8: e84120. doi: 10.1371/journal.pone.0084120.
 72. Pane M., Mazzone E.S., Sivo S., Sormani M.P., Messina S., D'Amico A., Carlesi A., Vita G., Fanelli L., Berardinelli A. et al. Long Term Natural History Data in Ambulant Boys with Duchenne Muscular Dystrophy: 36-Month Changes. *PLoS ONE.* 2014;9: e108205. doi: 10.1371/journal.pone.0108205.
 73. Janisch M., Boehme K., Thiele S., Bock A., Kirschner J., Schara U., Walter M.C., Nolte-Buchholtz S., von der Hagen M. Tasks and Interfaces in Primary and Specialized Palliative Care for Duchenne Muscular Dystrophy – A Patients' Perspective. *Neuromuscul. Disord.* 2020;30:975–985. doi: 10.1016/j.nmd.2020.09.031.
 74. Crimi C., Pierucci P., Carlucci A., Cortegiani A., Gregoretto C. Long-Term Ventilation in Neuromuscular Patients: Review of Concerns, Beliefs, and Ethical Dilemmas. *Respiration.* 2019;97:185–196. doi: 10.1159/000495941.
 75. Fortunato F., Rossi R., Falzarano M.S., Ferlini A. Innovative Therapeutic Approaches for Duchenne Muscular Dystrophy. *J. Clin. Med.* 2021;10:820. doi: 10.3390/jcm10040820.
 76. Tapawan S.J.C., Wang F.S., Lee M.W. et al. Perspectives on Palliative Care Among Duchenne Muscular Dystrophy Patients and Their Families in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore.* 2020 Feb;49(2):72–77. PMID: 32246708.
 77. Chacko A., Sly P.D., Kidd T., Gauld L. Persistent *Pseudomonas aeruginosa* infection associated with non-invasive ventilation in a child with spinal muscular atrophy type 1. *J Clin Sleep Med.* 2021 Mar 1;17(3):595–599. doi: 10.5664/jcsm.9014.
 78. Pang Z., Raudonis R., Glick B.R., Lin T.J., Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv.* 2019 Jan-Feb;37(1):177–192. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013.
 79. Gutierrez Santana J.C., Coria Jiménez V.R. *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis: critical gaps in diagnosis and therapy. *Ann Med.* 2024 Dec;56(1):2307503. doi: 10.1080/07853890.2024.2307503.
 80. Mayer-Hamblett N., Kronmal R.A., Gibson R.L., Rosenfeld M., Retsch-Bogart G., Treggiari M.M., Burns J.L., Khan U., Ramsey B.W. Initial *Pseudomonas aeruginosa* treatment failure is associated with exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(2):125–34.
 81. Chen X., Yuan L., Jiang S. et al. Chinese Neonatal Network. Synergistic effects of achieving perinatal interventions on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2024 Jan 17. doi: 10.1007/s00431-023-05355-9.
 82. Baker C.D. Long-Term Ventilation for Children with Chronic Lung Disease of Infancy. *Curr. Opin. Pediatric.* 2019;31:357–366. doi: 10.1097/MOP.0000000000000757.
 83. Zhu R., Xu Y., Qin Y., Xu J., Wang R., Wu S., Cheng Y., Luo X., Tai Y., Chen C., He J., Wang S., Wu C. In-hospital mortality and length of hospital stay in infants requiring tracheostomy with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2023 Dec 8. doi: 10.1038/s41372-023-01840-z.
 84. Morar P., Singh V., Makura Z., Jones A., Baines P., Selby A., Sarginson R., Hughes J., van Saene R., Differing pathways of lower airway colonization and infection according to mode of ventilation (endotracheal vs tracheotomy). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(9):1061–6.
 85. McCaleb R., Warren R.H., Willis D., Maples H.D., Bai S., O'Brien C.E. Description of Respiratory Microbiology of Children With Long-Term Tracheostomies. 2016; 61(4):447–52.
 86. Zhu H., Das P., Roberson D.W., Jang J., Skinner M.L., Paine M., Yuan J., Berry J. Hospitalizations in children with preexisting tracheostomy: a national perspective. *Laryngoscope.* 2015;125(2):462–8.
 87. Morar P., Singh V., Makura Z., Jones A.S., Baines P.B., Selby A., Sarginson R., Hughes J., van Saene R. Oropharyngeal carriage and lower airway colonisation/infection in 45 tracheotomised children. *Thorax.* 2002;57(12):1015–20.
 88. Sorhage A., Keenan S., Chong J. et al. Respiratory Health Inequities among Children and Young Adults with Cerebral Palsy in Aotearoa New Zealand: A Data Linkage Study. *J Clin Med.* 2022 Nov 25;11(23):6968. doi: 10.3390/jcm11236968.
 89. Tovichien P., Khaowsibsam N., Choursamran B. et al. Impact of respiratory care training and family support using telemedicine on tracheostomized children admitted with respiratory infection after discharge. *BMC Pediatr.* 2023 Dec 11;23(1):627. doi: 10.1186/s12887-023-04455-7.
 90. Russell C.J., Simon T.D., Neely M.N. Development of Chronic *Pseudomonas aeruginosa*-Positive Respiratory Cultures in Children with Tracheostomy. *Lung.* 2019 Dec;197(6):811–817. doi: 10.1007/s00408-019-00285-6.

91. Rodríguez González-Moro J.M., Andrade Vivero G., de Miguel Díez J. et al. [Bacterial colonization and home mechanical ventilation: prevalence and risk factors]. *Arch Bronconeumol.* 2004;40(9):392–396. doi: 10.1016/S1579–2129(06)60341–8.
92. Toussaint M., Steens M., Van Zeebroeck A., Soudon P. Is disinfection of mechanical ventilation tubing needed at home? *Int J Hyg Environ Health.* 2006;209(2):183–190. doi: 10.1016/j.ijheh.2005.09.009
93. Kolumbán E., Szabados M., Hernádfői M., Nguyen Do To U. et al. Supplementary Respiratory Therapy Improves Pulmonary Function in Pediatric Patients with Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2024 Feb 2;13(3):888. doi: 10.3390/jcm13030888.
94. Foster C.C., Kwon S., Shah A.V. et al. At-home end-tidal carbon dioxide measurement in children with invasive home mechanical ventilation. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Nov;57(11):2735–2744. doi: 10.1002/ppul.26092.
95. Crow J., Geng H., Schultz D. Short-term evolution of antibiotic responses in highly dynamic environments favors loss of regulation. *bioRxiv* [Preprint]. 2023 Nov 30:2023.11.29.569327. doi: 10.1101/2023.11.29.569327.
96. Planquette B., Timsit J.F., Misset B.Y. et al; OUTCOMEREA Study Group. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. Predictive factors of treatment failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188:69–76.
97. Blanchard C., Barnett P., Perlmutter J., Dunman P.M. Identification of *Acinetobacter baumannii* serum-associated antibiotic efflux pump inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58:6360–70.
98. Morrison J.M., Chojnacki M., Fadrowski J.J. et al. Serum-Associated Antibiotic Tolerance in Pediatric Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Dec 31;9(6):671–679. doi: 10.1093/jpids/piz094.