

С.М.¹ КЕНЕНБАЕВА, Д.Т.¹ НАРЫМБАЕВА, Е.В.¹ ТИКУНОВА, Ж.Б.¹ ОСПАНОВА,
Г.М.² АБДУЛЛАЕВА, А.Т.² КАРИМХАНОВА

¹ Отделение новорожденных ГККП «Городской родильный дом №5» г. Алматы,

² Курс педиатрии и неонатологии Института постдипломного образования КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ В ГККП «ГОРОДСКОЙ РОДИЛЬНЫЙ ДОМ №5» Г. АЛМАТЫ

В данной статье приведен ретроспективный анализ медицинских карт 70 пациентов неонатального отделения: оценки физического развития, первичной реанимации, длительности механической вентиляции и продолжительности пребывания в стационаре новорожденных с врожденными инфекциями и реализации внутриутробной инфекции (ВУИ) неуточненной этиологии. В структуре врожденных инфекций преобладали стафилококки и цитомегаловирус, реже моноинфекции, вызванные хламидиями, вирусом простого герпеса и краснухи. В качестве начальной терапии использовались полусинтетические пенициллины и цефалоспорины I и II поколений. Для пациентов с уточненной этиологией применяли цефалоспорины III поколения в сочетании с аминогликозидами, карбапенемами и реже назначают цефалоспорины IV поколения. Высокая частота использования у детей с ВУИ неуточненной этиологии цефалоспоринов и карбапенемов IV поколения, а также рациональное использование комбинации антибиотиков привело к благоприятному исходу заболевания у всех детей этой группы.

Актуальность. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последнее десятилетие в диагностике и лечении перинатальных инфекций, заболеваемость перинатальными инфекциями неуклонно растет [1, 2]. Возрастание значимости внутриутробных инфекций в перинатологии связано как с появлением информативных методов диагностики и расширением спектра изучаемых возбудителей, так и с увеличением частоты этой патологии, обусловленной возрастанием инфицированности женщин репродуктивного возраста. Латентное течение и отдаленные последствия перинатальных инфекций являются частой причиной отклонений в состоянии здоровья у детей как раннего возраста, так и более старших возрастных групп. Большое разнообразие возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний обуславливает необходимость наличия значительного количества антимикробных средств [3]. От чувствительности микроорганизмов к препарату зависит эффективность антибактериальной терапии и в значительной степени возможность образования резистентных штаммов, что создает значительные трудности на пути ликвидации инфекционного процесса. Показанием для назначения антибактериальной терапии у новорожденных является наличие у ребенка инфекционно-воспалительного процесса, включая и локализованные формы инфекций [4, 5]. В связи с ростом резистентности возбудителей встает проблема оптимизации выбора антибактериальных препаратов для профилактики и лечения инфекций у новорожденных. Среди механизмов приобретенной резистентности наиболее важным является продукция некоторыми микроорганизмами ферментов бета-лактамаз, которые инактивируют пенициллины, цефалоспорины, а в некоторых случаях и карбапенемы. Инфекции, вызванные резистентными штаммами, отмечают длительное течение, увеличивают время пребывания в стационаре, стоимость лечения и ухудшают прогноз. Все это свидетельствует о необходимости внедрения современных методов профилактики и лечения внутриутробных инфекций в практическое здравоохранение [6, 7].

Цель исследования: провести анализ эффективности антибактериальной терапии перинатальных инфекций у новорожденных.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт «История развития новорожденного» (форма № 097/у) у 70 новорожденных детей, находившихся на лечении в неонатальном отделении ГККП «Городской родильный дом №5» г. Алматы в период с 2010 по 2012 годы включительно. Проанализирована эффективность антибактериальной терапии на основании экспертной оценки историй новорожденных. В зависимости от клинического диагноза были выделены 2 группы детей: 1-я группа – дети с уточненной этиологией заболевания, которую составили 36 новорожденных (n = 36); 2-я группа – дети с врожденной инфекцией без детального уточнения (ВУИ БДУ) (n = 34). Клинический анализ включал оценку физического развития новорожденного, гестационный возраст (ГВ), оценку по шкале Апгар, длительность ИВЛ и продолжительность пребывания в стационаре. Эпидемиологический анализ включал бактериологический контроль и серологические исследования. Бактериологическое исследование включало посев крови на стерильность, отделяемого из интубационной трубки и четырех локусов: наружного слухового прохода, зева, носа и околопупочной области. Серологические исследования проводились методом ИФА с определением специфических иммуноглобулинов класса IgM и IgG к вирусу краснухи, токсоплазмы, хламидий, цитомегаловируса (ЦМВ) и вирусу простого герпеса (ВПГ). С целью идентификации возбудителя проводилось исследование биологических жидкостей: кровь, ликвор методом ПЦР с целью выявления ДНК ВПГ и ЦМВ. Все бактериологические исследования, ИФА и ПЦР проводились в лаборатории Медицинского центра «Авицена». Антропометрические показатели, гестационный возраст и оценка по шкале Апгар у обследованных новорожденных представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Антропометрические показатели, гестационный возраст и оценка по шкале Апгар у обследованных групп детей, (M ± m)

Показатель	Группа 1 (n = 36)	Группа 2 (n = 34)	p
Гестационный возраст, недели	36,2 ± 0,70	32,2 ± 0,90	< 0,001
Масса, г	2638,6 ± 169,17	1989,7 ± 183,32	< 0,05
Рост, см	47,3 ± 1,14	42,3 ± 1,38	< 0,02
Окружность головы, см	32,2 ± 0,64	30,3 ± 0,71	> 0,05

Окружность груди, см	30,4 ± 0,73	28,3 ± 0,75	> 0,05
Апгар на 1 минуте	6,2 ± 0,46	4,3 ± 0,45	< 0,01
Апгар на 5 минуте	8,0 ± 0,19	7,8 ± 0,12	> 0,05
Длительность ИВЛ, сут.	17,8 ± 4,28	8,0 ± 1,57	< 0,05
Количество к/д в ОИТР	23,8 ± 5,36	22,1 ± 2,90	> 0,05
Количество к/д в стационаре	31,6 ± 3,10	48,2 ± 4,92	< 0,01

Средние значения массы тела у младенцев 1 группы составили 2638,6 ± 169,17 г, длины тела – 47,3 ± 1,14 см, окружности головы – 32,2 ± 0,64 см, окружности груди – 30,4 ± 0,73 см. Гестационный возраст младенцев 1 группы составил 36,2 ± 0,70 недель. Большинство младенцев 1 группы 20 (55,5%) были доношенными, недоношенных детей было 16 (44,4%), из них каждый третий – с экстремально низкой массой тела (31,2%). Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 6,19 ± 0,46 балла. В тяжелой асфиксии (1–3 балла) родились 8 детей (22,2%) и 6 (16,7%) – в умеренной (4–6 баллов). На 5-й минуте жизни на ИВЛ находился каждый четвертый ребенок (22,2%). Средняя длительность пребывания на ИВЛ среди младенцев 1-й группы составила 17,8 ± 4,28 суток, а продолжительность пребывания в отделении реанимации – 23,8 ± 5,36 суток. Среди младенцев 2-й группы большинство родились недоношенными (73,5%), из них каждый третий – с экстремально низкой массой тела (28%). Средняя масса тела при рождении у младенцев 2-й группы составила 1989,7 ± 183,32 г, длина тела – 42,3 ± 1,38 см, окружность головы – 30,3 ± 0,71 см, окружность груди – 28,3 ± 0,75 см. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 4,3 ± 0,45 балла. В тяжелой асфиксии родились 15 детей (44,1%), в умеренной асфиксии – 9 (26,5%). На 5-й минуте жизни на ИВЛ находилось большинство новорожденных (58,8%). Длительность пребывания на ИВЛ составила в среднем 8,0 ± 1,57 суток, а продолжительность пребывания в отделении реанимации – 22,1 ± 2,90 суток.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ обследованных групп детей показал, что во вторую группу вошли дети с меньшим сроком гестации, чем в первой ($p < 0,001$). У детей 2-й группы отмечены более низкие показатели массы и длины тела при рождении, чем у детей 1-й группы ($p < 0,05$ и $p < 0,02$) и более низкая оценка по шкале Апгар на первой минуте ($p < 0,01$). Длительность пребывания в стационаре у детей 2-й группы была значительно больше, чем в 1-й группе ($p < 0,01$). В то же время длительность ИВЛ у детей 1-й группы значительно превышала длительность во 2-й группе ($p < 0,05$), что, очевидно, было связано с тяжелой патологией у новорожденных этой группы. В структуре врожденных инфекций у детей 1-й группы первое место занимала ВУИ стафилококковой этиологии – 11 (30,5%), из них в одном случае в сочетании с клебсиеллезной инфекцией. На втором месте ВУИ цитомегаловирусной этиологии (ВУИ CMV) – 9 (25%). Третье место занимал врожденный сепсис в форме септикопиемии – 8 (22,2%). Четвертое место разделили ВУИ стрептококковой этиологии, ВУИ хламидийной и ВУИ краснухой – по 2 случая (16,6%). По одному случаю имел место врожденный токсоплазмоз и ВУИ герпетической этиологии – 5,5%. Учитывая клинический диагноз и проводимые лечебно-диагностические мероприятия, все новорожденных получали массивную антибактериальную терапию в течение всего времени пребывания в ГККП «Городской родильный дом №5». Анализ антимикробной терапии показал, что из всех антибактериальных препаратов в 1-й группе наиболее часто использовались цефалоспорины в комбинации с аминогликозидами. В качестве стартовой терапии использовались полусинтетические пенициллины и цефалоспорины I поколения (16,7% и 63,9% соответственно). Частота использования антибактериальных препаратов у младенцев обследованных групп детей представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Частота применения антибактериальных препаратов различных фармакологических групп у младенцев с установленной этиологией заболевания и у новорожденных с ВУИ БДУ

Антибактериальные препараты	1-я группа (n = 36)		2-я группа (n = 34)	
	ЧИ, абс.ч., (%)	СПК, сутки	ЧИ, абс.ч., (%)	СПК, сутки
Полусинтетические пенициллины (амоксциллин/клавуланат)	6 (16,7)	6,8	18 (52,9)	7,3
Цефалоспорины I поколения (цефазолин)	23 (63,9)	6,3	12 (35,3)	7,2
Цефалоспорины II поколения (цефуроксим)	3 (8,3)	6,3	10 (29,4)	8,4
Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим)	20 (55,5)	8,2	15 (44,1)	11,5
Цефалоспорины IV поколения (цефепим)	4 (11,1)	10	7 (20,6)	11,0
Аминогликозиды II поколения (гентамицин, нетромицин, тобромицин)	2 (5,5)	5,5	4 (11,8)	7,7
Аминогликозиды III поколения (амикацин)	23 (63,9)	6,8	26 (76,5)	7,8
Фторхинолоны (офлоксацин)	7 (19,4)	8,4	3 (8,8)	9,3
Карбапенемы (имипенем)	11 (30,5)	13,1	11 (32,3)	10,6
Гликопептиды (ванкомицин)	10 (27,7)	7,4	7 (20,5)	9,3
Макролиды (эритромицин)	8 (22,0)	7,5	11 (32,3)	6,2
Нитроимидазолы (метронидазол)	14 (38,9)	6,4	13 (38,2)	6,0
Линкозамиды (клиндамицин)	-	-	3 (8,8)	7,3
Примечание. ЧИ – частота использования, СПК – средняя продолжительность курса				

В то же время в лечении наиболее часто использовались цефалоспориновые антибиотики III и IV поколения (66,6%), при этом лидирующие позиции занимали цефотаксим и цефтазидим (55,5%). На втором месте по частоте назначений отмечены

аминогликозиды (69,4%), в основном представленные препаратами III поколения (63,9%), а аминогликозиды II поколения использовались в единичных случаях (5,5%). Следующими по частоте назначения отмечены карбапенемы (30,5%) и гликопептиды (27,7%), в меньшем числе случаев – макролиды (22,0%) и фторхинолоны (19,4%). Следует также отметить, что у каждого 3-го ребенка в лечении использовались нитроимидозолы – (38,9%). В 6 (16,7%) случаях использовались противовирусные препараты: ганцикловир, ацикловир. Эмпирическая терапия при сепсисе в 7 случаях (87,5%) была проведена цефалоспоридами I поколения в сочетании с аминогликозидами III поколения и в одном случае – аминогликозидами в комбинации с метронидазолом. Новорожденные с сепсисом получили также по одному курсу имипинема и офлоксацина продолжительностью соответственно 12 и 8 суток. Кроме того, новорожденные с сепсисом получили курс ванкомицина продолжительностью 7,4 суток. Ванкомицин использовался в 27,7% случаев в комбинации с цефалоспоридами. Каждый ребенок с сепсисом получил в среднем по 4 курса антибактериальной терапии во время лечения в стационаре. У детей с герпетической и краснушной инфекцией в качестве стартовой терапии использовались цефалоспорины I поколения с аминогликозидами II – 4 (66,7%), у детей с врожденным хламидиозом – цефалоспорины использовались с макролидами и полусинтетическими пенициллинами. У новорожденных с ВУИ БДУ в качестве стартовой терапии наиболее часто использовались полусинтетические пенициллины – 18 (52,9%), а средняя продолжительность курса составила 7,3 суток. Цефалоспорины I поколения (цефазолин) с аминогликозидами III поколения использовались в 12 случаях (35,3%) и в 4 случаях – с аминогликозидами II поколения (11,8%). В лечении наиболее часто использовались цефалоспорины III поколения – 15 (44,1%) и в меньшем числе случаев – II поколения (29,4%). В то же время цефалоспорины IV поколения отмечены в 7 случаях (20,6%). Из группы аминогликозидов наиболее часто использовались средства III поколения – 26 случаев (76,5%), а средства II поколения – в единичных случаях 4 (11,8%). Вместе с тем каждый третий ребенок (32,3%) получил курс карбапенемов продолжительностью 10,6 суток и макролидов – 6 суток. А каждый пятый ребенок (20,5%) получил курс ванкомицина продолжительностью 9 суток. Реже использовались фторхинолоны (офлоксацин) и линкозамиды (клиндамицин) – по 3 курса (8,8%), продолжительность курса соответственно 9 и 7 суток. Нитроимидозолы (метронидазол) использовались в ходе лечения в каждом третьем случае (38,2%) со средней длительностью курса 6 суток. Каждый ребенок с ВУИ БДУ получил по 4 курса антибактериальной терапии за время лечения в стационаре.

Заключение и выводы. Таким образом, из различных групп антибактериальных препаратов в ходе лечения новорожденным с ВУИ БДУ наиболее часто назначались цефалоспорины III поколения – 15 (44,1%) случаев – с аминогликозидами III поколения – 26 (76,5%). Следующими по частоте назначений отмечены карбапенемы и макролиды – по 11 (32,3%), реже гликопептиды – 7 (20,5%). В то же время фторхинолоны использовались в единичных случаях – 3 (8,8%). Противовирусные препараты также использовались в единичных случаях (8,8%). По данным зарубежных литературных источников, многие антибактериальные препараты (цефалоспорины I–II поколения), применяемые в отделениях интенсивной терапии и реанимации, имеют высокую резистентность, а наименьшую имеет группа карбапенемов и фторхинолонов. В настоящее время признается ведущая роль тех антибактериальных средств, которые в меньшей мере способствуют возникновению резистентности. К ним в первую очередь относятся карбапенемы и цефалоспорины IV поколения. Следует отметить, что частота назначений цефалоспоринов IV поколения и карбапенемов составила во 2-й группе более 50% (52,9%), в первой же группе она составила только 41,7%. Кроме того, во 2-й группе отмечен максимум использования рациональных комбинаций антибиотиков: цефалоспоринов III–IV поколения с аминогликозидами II–III поколения и макролидов с метронидазолом. Целесообразным оказалось также использование карбапенемов с аминогликозидами в 32,3% случаев. Благоприятный исход в 1-й группе отмечен в 34 случаях (94,4%). Летальный исход отмечен у 2 младенцев с экстремально низкой массой тела с диагнозом «врожденный сепсис в форме септикопиемии» (пневмония, менингоэнцефалит, некротический энтероколит). Во 2-й группе летальных исходов не отмечено.

1. Полусинтетические пенициллины, цефалоспорины I поколения и линкозамиды характеризуются высокой частотой устойчивых к ним микроорганизмов. Применение этих препаратов целесообразно только после определения чувствительности к ним возбудителя.
2. Большая частота назначения цефалоспоринов IV поколения и карбапенемов у детей с врожденной инфекцией без детального уточнения (52,9%), а также максимум использования рациональных комбинаций антибактериальных препаратов обусловили благоприятный исход заболеваний.
3. Целесообразно использование в лечении перинатальных инфекций более эффективных антибиотиков: цефалоспоринов IV поколения, а также карбапенемов и фторхинолонов.
4. Назначение антибактериальных препаратов должно проводиться под контролем бактериологической чувствительности и с учетом рациональных комбинаций этих препаратов, что позволит расширить возможности терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами бактерий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Бочарова И.И., Башакин Н.Ф., Аксенов А.Н. и др. Влияние урогенитальной инфекции матери на клинико-иммунологическую адаптацию новорожденного // Вопросы практической педиатрии. - 2006. - Т. 1. - № 4. – 16с.
- 2 Voxwell G. Neonatal intensive care nursing. - Lodon, New Fetter Line. – 2000. - 455 p.
- 3 Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Печкурова О.Н. Анализ эффективности антибактериальной терапии у новорожденных с перинатальными инфекциями // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / ред.кол.: К.У. Вильчук. - Минск: ГУ РНМБ, 2011. – 242с.
- 4 Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2005.- Vol. 90. - № 3. - P. 211-219.
- 5 Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Под ред. Володина Н.Н., Антонова А.Г., Базаровой М.В и др. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. – 2002. - 53 с.
- 6 Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // Pediatric Critical Care Medicine. – 2005. - Vol. 6, - №1. - P. 2-8.
- 7 Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю. и др. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика // Лечащий врач. -2005. - № 8. - С. 54–62.

**С.М.¹ КЕНЕНБАЕВА, Д.Т.¹ НАРЫМБАЕВА, Е.В.¹ ТИКУНОВА, Ж.Б.¹ ОСПАНОВА,
Г.М.² АБДУЛЛАЕВА, А.Т.² КАРИМХАНОВА**

АЛМАТЫ ҚАЛАЛЫҚ №5 ПЕРЗЕНТХАНАДА ТУЫЛҒАН НӘРЕСТЕЛЕРДЕ ПЕРИНАТАЛЬДЫ ИНФЕКЦИЯНЫҢ ЕМДЕУІНДЕ
АНТИБАКТЕРИАЛЬДЫ ДӘРМЕКТЕРДІ ҚОЛДАНУ

Түйін: Нәрестелер бөлімінде 70 сәбилеріне физикалық дамуына, алғашқы жедел жәрдем көрсетуіне, механикалық вентиляциясының ұзақтылығына және туыт инфекциялары бар балалардың ем алу ұзақтылығы, анықталмаған этиологиясымен жатыршілік инфекцияның таралуы зерттеліп, ретроспективті анықтама жасалған. Туа пайда болған инфекциялардың құрылымында стафилококктар мен цитомегаловирустардың жиі кездесуі, хламидиялар, герпесті және қызылша қоздырғыштары жеке түрде сирек анықталған. Алғашқы емдеу барысында жартылай синтетикалық пенициллиндер мен бірінші және екінші топтағы цефалоспориндер қолданылған. Этиологиясы анықталған науқастарға III топтағы цефалоспориндердің аминогликозидтармен, карбопенемдерді бірге, ал IV топтағы цефалоспориндер сирек қолданған. Этиологиясы анықталған Жатыршілік инфекциясы бар барлық балаларда цефалоспориндерді және IV топтағы карбопенемдерді жиі қолдануы, сонымен қатар оларды қосарлана еңгізуі аурудың болжамына оң әсеретуі байқалған.

**S.M.¹ KENENBAYEVA, D.T.¹ NARIMBAYEVA, E.V.¹ TIKUNOVA, ZH.B.¹ OSPANOVA,
G.M.² ABDULLAYEVA, A.T.² KARIMHANOVA**

APPLICATION OF ANTIBACTERIAL DRUGS IN THE TREATMENT OF PERINATAL INFECTIONS IN NEWBORN INFANTS IN SGCE «CITY
MATERNITY HOSPITAL № 5» ALMATY

Resume: This article for results retrospective analysis of medical records of hospital patients: assessment of physical development is done, the primary intensive care, duration of mechanical ventilation and length of hospital stay 70 newborns with congenital infections and refined unspecified etiology. The structure of congenital infections predominated staphylococcal etiology and cytomegalovirus, more rarely monoinfection caused by chlamydia, herpes and rubella. As initial therapy used semi-synthetic penicillins and cephalosporins I - II generation. For patients with refined etiology used cephalosporins III generation in combination with aminoglycosides, carbapenems and less likely to prescribe cephalosporin IV generation. High frequency of use in children with IUI unspecified etiology of cephalosporins and carbapenems Generation IV, as well as rational use of combinations of antibiotics resulted in favorable outcome of disease in all children in this group.