

ЛЕКАРСТВЕННАЯ НАГРУЗКА У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Гнедько Т.В.^{1,2}, Ковшун Д.С.², Берестень С.А.²

¹Национальная академия наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

²ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. У глубоконедоношенных новорожденных с инфекционными заболеваниями определены показатели, характеризующие лекарственную нагрузку при стационарном лечении. Средняя длительность комбинированной антибактериальной терапии составила $51,68 \pm 22,1$ дней. Каждый младенец в среднем получал $7,2 \pm 2,6$ антибактериальных лекарственных средств и наиболее часто применялись амоксициллин / клавулановая кислота, амикацин и меропенем.

Ключевые слова: недоношенные, антибактериальные лекарственные средства.

Введение. Внедрение в медицинскую практику новых технологий выхаживания недоношенных новорожденных дало возможность получать благоприятные исходы у детей с состояниями, ранее не совместимыми с жизнью. Высокая частота инфекционной патологии, риск генерализации процесса и развития осложнений заболеваний перинатального периода требуют использования антибактериальных лекарственных средств (ЛС). Одним из важных факторов, способствующих бактериальной контаминации и утяжелению течения бактериальных инфекций, является наличие смешанной вирусно-бактериальной внутриутробной инфекции. Перенесенная внутриутробно, специфическая инфекция резко нарушает защитные механизмы ребенка, что способствует присоединению и бурному течению интранатальных и постнатальных бактериальных инфекций [3]. В этиологической структуре возбудителей бактериальных инфекций у недоношенных характерно сочетание нескольких микроорганизмов, выделяемых из различных очагов [1].

У новорожденных фармакокинетика любого препарата существенно отличается от таковой у детей более старшего возраста; в наибольшей мере это относится к незрелым (недоношенным) новорожденным. Крайне важной представляется незрелость выделительной функции почек и ферментных систем печени. Данные особенности характерны для глубоконедоношенных детей с массой тела менее 1500 г. Незрелость других органов и систем (желудочно-кишечного тракта, нервной системы, органов дыхания), а также общая лабильность метаболизма определяют индивидуальные особенности фармакокинетики антибиотиков, предопределяя высокий риск нежелательных побочных эффектов антибактериальной терапии [2, 3].

Общая особенность фармакокинетики любых препаратов у недоношенных детей – это ее замедление, что способствует кумуляции лекарств и влияет на выбор дозы (уменьшение ее на $1/3$ – $1/4$), путей и кратности введения препаратов. В то же время повышенная проницаемость естественных барьеров (кожи и слизистых) способствует всасыванию многих медикаментов. В настоящее время проводятся исследования суточных ритмов фармакодинамики различных препаратов, но в отношении антибиотиков у недоношенных детей таких исследований недостаточно [1, 4].

Безусловным показанием для назначения антибиотикотерапии новорожденному является наличие у него любого инфекционно-воспалительного процесса. Эмпирическая антибактериальная терапия у недоношенных младенцев в первые дни жизни часто назначается из-за незрелости их иммунной системы, более высокой летальности при бактериальных инфекциях и более частого раннего неонатального сепсиса по сравнению с доношенными детьми. Однако антибактериальные агенты

нарушают колонизацию кишечной флоры и могут повлиять на формирование здоровья таких пациентов [2, 3].

Все антибиотики можно условно разделить на 3 группы. ЛС первого выбора назначают, когда нет оснований думать о лекарственной устойчивости флоры (полусинтетические пенициллины, аминогликозиды I поколения, цефалоспорины I поколения). ЛС второго выбора направлены на преодоление устойчивых штаммов (аминогликозиды и цефалоспорины III-IV поколения, современные макролиды). ЛС третьего выбора (или препараты резерва), применяемые при крайне тяжелых формах заболеваний с полирезистентной флорой.

Общий принцип подбора дозы для новорожденного ребенка сохраняется и у недоношенных детей, что обусловлено большим процентным содержанием воды в организме новорожденного и большей относительной поверхностью тела.

Лечение инфекционного процесса у недоношенных новорожденных представляет зачастую крайне сложную задачу, связанную как с анатомо-физиологической незрелостью макроорганизма, наличием фоновых состояний, так и недостаточными знаниями режима использования антибактериальных препаратов у детей разной степени недоношенности [5]. От выбора антибактериального препарата зависят не только тяжесть течения заболевания и длительность лечения, но и исход заболевания. Поэтому к назначению антибактериальных препаратов у недоношенных детей нужно подходить по строгим показаниям, с учетом чувствительности микрофлоры, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков [6].

В неонатологии применяется метод оценки продолжительности антибактериальной терапии (ПАТ – это сумма календарных дней, на протяжении которых пациент получал антибактериальную терапию, независимо от интервала дозирования и числа антибиотиков, применяемых одновременно).

Цель работы: определить лекарственную нагрузку у недоношенных новорожденных с инфекционными заболеваниями при стационарном лечении.

Материалы и методы исследования. Для оценки лекарственной нагрузки у 66 глубоко недоношенных новорожденных с инфекционными заболеваниями проведено формирование базы данных о составе и длительности антибактериальной терапии при стационарном лечении. Результаты обработаны с использованием программного обеспечения Windows-XP, Excel-97.

Проанализированы клинические данные, структура заболеваний младенцев. Гестационный возраст недоношенных составил $Me=28,0$ (27,0–29,0) недель (в 28 недель и менее родилось 48 младенцев (72,7 %), в 29–32 недели – 16 (24,2 %) детей, в 33 недели – 2 (3,0 %) детей). Масса тела при рождении была $Me=915,0$ (805,0–987,5) г, длина – $Me=34,0$ (33,0–35,75) см, окружность головы – $Me=25,0$ (24,0–26,0) см, окружность груди – $Me=22,0$ (21,0–23,0) см. Девочек было 42 (63,6 %), мальчиков – 24 (36,4 %).

У детей обследованной группы преобладали сочетанные дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода, на фоне врожденных аномалий и деформаций развития новорожденных, а также инфекций. В структуре преобладала инфекционная патология врожденного и приобретенного генеза. Преимущественно регистрировалась врожденная инфекция (71,4 %), включая врожденную пневмонию в 39,0 % случаев, внутриутробную инфекцию неуточненную – в 21,0 %, врожденный сепсис – в 9,5 %.

Среди приобретенной инфекции большинство составила пневмония новорожденного (9,5 %), с меньшей частотой регистрировался некротизирующий энтероколит, перитонит, гепатит, острая респираторная инфекция, диссеминированный кандидоз и бактериальный сепсис.

Результаты исследования и обсуждение. Продолжительность антибактериальной терапии у обследованных младенцев составила $51,68 \pm 22,1$ дней (от 4 до

106 дней) при продолжительности нахождения в стационаре $71,3 \pm 23,1$ койко-дней (от 9 до 137). Зарегистрировано применение 24 наименований антибактериальных и трех противогрибковых лекарственных средств.

В среднем каждый младенец получал $7,2 \pm 2,6$ (от 1 до 14) различных антибактериальных лекарственных средств. Для оценки уровня потребления конкретного антибиотика учитывали дни терапии (количество дней, когда пациент получал тот или иной конкретный препарат), минимальную, максимальную и среднюю суточную дозу, выраженную в мг/кг. Данные представлены в таблицах 1–3.

Наиболее часто в отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей применялись амоксициллин / клавулановая кислота (у 94 % детей), амикацин и меропенем (у 92 % и 83 % пациентов, соответственно). На четвертом месте по частоте использования находился ванкомицин (77 %), на пятом – колистиметат натрия (61 %).

Таблица 1 – Длительность применения, минимальная, максимальная и средняя суточные дозы защищенных пенициллинов, цефалоспоринов у глубоко недоношенных новорожденных, $M \pm SD$

Группа ЛС	Название ЛС	Обследованная группа n=66				
		Кол-во детей, получавших ЛС (%)	Длительность применения ЛС (сутки)	Минимальная суточная доза, мг/кг	Максимальная суточная доза, мг/кг	Средняя суточная доза, мг/кг
Защищенные пенициллины	Амоксициллин / клавулановая кислота	94	$8,5 \pm 4,2$	$48,9 \pm 12,3$	$63,1 \pm 5,4$	$58,2 \pm 3,8$
	Ампициллин / сульбактам	44	$11,9 \pm 3,7$	$125,3 \pm 29,5$	$155,3 \pm 19,1$	$144,0 \pm 18,2$
	Пиперациллин / тазобактам	11	$7,5 \pm 5,0$	$247,5 \pm 51,6$	$310,2 \pm 12,8$	$288,0 \pm 12,0$
Цефалоспорины I поколения	Цефазолин	2	7	102,5	105,4	104,1
Цефалоспорины II поколения	Цефуроксим	12	$10,5 \pm 3,9$	$92,1 \pm 21,5$	$109,1 \pm 15,5$	$102,0 \pm 16,4$
Цефалоспорины III поколения	Цефтриаксон	12	$9,8 \pm 2,9$	$48,5 \pm 11,3$	$57,8 \pm 14,9$	$52,6 \pm 12,4$
	Цефотаксим	14	$10,4 \pm 3,8$	$112,4 \pm 35,0$	$128,6 \pm 38,7$	$122,4 \pm 37,6$
	Цефтазидим	21	$11,7 \pm 3,3$	$70,7 \pm 23,9$	$104,2 \pm 29,3$	$89,9 \pm 14,7$
	Цефоперазон / сульбактам	47	$11,1 \pm 3,2$	$120,9 \pm 36,0$	$154,7 \pm 35,5$	$139,1 \pm 31,9$
Цефалоспорины IV поколения	Цефепим	6	$10,7 \pm 4,4$	$64,9 \pm 34,7$	$79,7 \pm 30,6$	$74,7 \pm 30,0$

По длительности применения антибиотиков на первом месте находился колистиметат натрия ($16,8 \pm 7,2$ суток), на втором месте – меропенем ($12,5 \pm 3,5$ суток), на третьем – дорипенем ($12,2 \pm 2,0$ суток).

Таблица 2 – Длительность применения, минимальная, максимальная и средняя суточные дозы антибактериальных лекарственных средств у глубококондоношенных новорожденных, $M \pm SD$

Группа ЛС	Название ЛС	Обследованная группа n=66				
		Кол-во детей, получавших ЛС (%)	Длительность применения ЛС (сутки)	Минимальная суточная доза, мг/кг	Максимальная суточная доза, мг/кг	Средняя суточная доза, мг/кг
Аминогликозиды	Амикацин	92	6,6±1,3	13,3±2,2	15,6±1,4	14,6±1,4
	Гентамицин	9	4,8±2,4	3,7±0,1	4,0±0,3	3,8±0,2
Гликопептиды	Ванкомицин	77	11,4±3,7	24,9±5,3	32,2±5,5	28,9±1,5
	Тейкопланин	3	8,5±3,5	7,6±0,3	24,6±12,0	10,1±1,6
Макролиды	Азитромицин	15	5,5±1,3	7,6±2,4	9,9±0,2	8,1±2,1
	Кларитромицин	9	9,6±3,4	15,0±2,0	18,7±4,2	16,5±2,1
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	8	11,0±0,7	8,7±0,2	10,5±1,4	9,5±0,4
	Левифлоксацин	9	10,8±3,4	9,7±2,0	13,9±4,9	10,9±2,3
Оксазолидиноны	Линезолид	30	11,5±3,8	26,3±3,1	30,4±0,9	28,6±1,0
Карбапенемы	Меропенем	83	12,5±3,5	88,9±28,3	115,9±25,6	102,6±23,9
	Имипенем/циластатин	29	10,8±4,6	73,5±21,3	90,1±17,5	80,6±20,4
	Дорипенем	6	12,2±2,0	24,1±5,0	38,8±14,1	35,2±12,2

В составе комбинированной антибактериальной терапии у каждого третьего ребенка был отмечен метронидазол, курс использования которого не превышал 7 суток.

Таблица 3 – Длительность применения, минимальная, максимальная и средняя суточные дозы антипротозойных средств и циклических полипептидов у глубококондоношенных новорожденных, $M \pm SD$

Группа ЛС	Название ЛС	Обследованная группа n=66				
		Кол-во детей, получавших ЛС (%)	Длительность применения ЛС (сутки)	Минимальная суточная доза, мг/кг	Максимальная суточная доза, мг/кг	Средняя суточная доза, мг/кг
Антипротозойные средства	Метронидазол	35	5,3±2,0	13,6±2,1	15,4±1,1	14,6±1,3
Циклические полипептиды	Колистиметат натрия (тыс. МЕ)	61	16,8±7,2	102,6±29,9	140,3±34,8	120,4±28,1

Все дети обследованной группы получали противогрибковую терапию флюконазолом. Микафунгин использовался в 23 % случаев, в двух случаях – амфотерицин В (3 %). Кратность применения флюконазола составила 12,7±6,2 введений (от 1 до 31 раза) суток. Минимальная суточная доза препарата была 6,5±2,6 мг/кг/сут., максимальная суточная доза – 14,7±6,6 мг/кг/сут., средняя суточная доза – 9,7±3,1 мг/кг/сут. Микафунгин получали 15/23 % детей с кратностью применения 6,9±3,5 раз (от 3 до 15 раз). Минимальная суточная доза препарата была 2,9±0,9 мг/кг/сут., максимальная суточная доза – 3,7±1,0 мг/кг/сут., средняя суточная доза – 3,3±0,9 мг/кг/сут. Двое детей получали амфотерецин В с кратностью 2 и 3 раза, соответственно. Суточная доза колебалась от 0,1 до 0,5 мг/кг. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Длительность применения, минимальная, максимальная и средняя суточные дозы противогрибковых лекарственных средств у глубококондоношенных новорожденных, M±SD

Группа ЛС	Название ЛС	Обследованная группа n=66				
		Кол-во детей, получавших ЛС (%)	Длительность применения ЛС (сутки)	Минимальная суточная доза, мг/кг	Максимальная суточная доза, мг/кг	Средняя суточная доза, мг/кг
Противогрибковые лекарственные средства	Флюконазол	100	12,7±6,2	6,5±2,6	14,7±6,6	9,7±3,1
	Микамин	23	6,9±3,5	2,9±0,9	3,7±1,0	3,3±0,9
	Амфотерицин В	3	2,5±0,7	0,2±0,1	0,3±0,2	0,2±0,2

Стартовая комбинация антибиотиков в большинстве случаев (70 %) была представлена сочетанием амоксициллина/клавулановой кислоты и амикацина. Комбинированный препарат амоксициллин/клавулановая кислота использовался в качестве монотерапии с первых суток жизни у 19 % детей. В единичных случаях в качестве стартовых применялись следующие лекарственные средства и их комбинации: ампициллин/сульбактам+амикацин, цефотаксим, цефотаксим+амикацин, амоксициллин/клавулановая кислота+амикацин+метронидазол, меропенем+ванкомицин+метронидазол. Смена или усиление стартовой комбинации антибактериальных лекарственных средств потребовались 93 % детям и регистрировались на 6,7±3,1 сутки жизни (с 2 по 15 сутки). После окончания стартовой схемы лечения 3 % пациентов в дальнейшей антибактериальной терапии не нуждались.

Выводы. Наличие сочетанной инфекционной патологии у глубококондоношенных детей потребовало проведения комбинированной антибактериальной терапии, средняя длительность которой превысила 7 недель стационарного лечения. Каждый младенец получал в среднем 7,2±2,6 антибактериальных лекарственных средств, и наиболее часто применялись амоксициллин / клавулановая кислота, амикацин и меропенем.

Литература

1. Бомбандирова, Е.П. Особенности антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных /Е.П. Бомбандирова, Г.В. Яцык // Русский мед. журнал 2000; 8:18: 749–754.
2. Шабалов, Н.П. Антибиотики и витамины в лечении новорожденных / Н.П. Шабалов, И.В. Маркова // Санкт-Петербург: Сотис, 1993. – С. 14–23.
3. Нечаев, В.Н. Антибиотикотерапия у новорожденных и детей раннего возраста. М.: Практическая Медицина, 2009. – 127 с.
4. Balter, E.R. Zell, K.L. O'Brien et al. Impact of Intrapartum Antibiotics on the Care and Evaluation of the Neonate. The Pediatric Infectious Disease Journal 2003; 22: 853–857.
5. Ивжиц, М.А. Использование антибактериальных препаратов у недоношенных новорождённых: опыт создания формуляра / М.А. Ивжиц, С.К. Зырянов, Е.А. Ушкалова, Г.В. Родоман, С.И. Жогин, О.А. Бабак, О.И. Милева, С.В. Думова // Качественная клиническая практика. – 2016; (3): 56–65.
6. Волянюк, Е. В. Особенности антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных // ПМ. 2010. №40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-antibakterialnoy-terapii-u-nedonoshennyh-novorozhdennyh> (дата обращения: 17.07.2019).

DRUG LOAD IN DEEPLY MORNING NEWBORNS WITH INFECTIOUS DISEASES

Hnedzko T.V.^{1,2}, Kovshun D.S.², Beresten S.A.²

¹*National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*
²*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

Summary. In deeply premature infants with infectious diseases, indicators characterizing the drug load during inpatient treatment have been determined. The average duration of combination antibiotic therapy was $51,68 \pm 22,1$ days. Each infant received an average of $7,2 \pm 2,6$ antibacterial drugs and the most commonly used were amoxicillin/clavulanic acid, amikacin, and meropenem.

Key words: premature, antibacterial drugs.

Поступила 26.08.2019

ПЕРСПЕКТИВЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТРУЛЛИНА В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРА ОБЩЕЙ МАССЫ ЭНТЕРОЦИТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Гнедько Т.В.¹, Остроушко Д.В.², Берестень С.А.², Ковшун Д.С.², Печкурова О.Н.²

¹*Национальная академия наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь*
²*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Цитруллин является заменимой аминокислотой, которая не входит в состав структурных белков, но характеризуется уникальным метаболизмом и имеет ряд важных физиологических эффектов (выступает в роли транспортного соединения для отработанного организмом азота и поддерживает на необходимом уровне синтез аргинина). Плазменный пул цитруллина продуцируется исключительно клетками кишечника, и его определение в сухих пятнах крови может быть использовано в клинической практике для оценки общей массы энтероцитов у новорожденных.

Проведен анализ научных публикаций, связанных с определением уровня цитруллина у пациентов детского возраста и взрослых с различными видами расстройств системы пищеварения.

Ключевые слова: цитруллин, расстройства системы пищеварения, новорожденные.

Введение. Питание играет ключевую роль в процессах роста и развития детей. Одной из важнейших составляющих частей комплексного лечения новорожденных с патологией перинатального периода является организация их вскармливания.

Для ребенка питание является важнейшим фактором, во многом определяющим активность течения воспалительного ответа, адекватность иммунного статуса, длительность и тяжесть заболевания. С другой стороны, целый ряд заболеваний перинатального периода, характеризующихся тяжёлым течением, вызывает глубокие нарушения трофического статуса вследствие измененного потребления нутриентов, нарушения их абсорбции и эндогенной потери. В частности, это заболевания, относящиеся к рубрикам P35–P39 «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода», P23 «Врожденная пневмония» и др. Международной