

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Мисько Е.А., Дорогокупец А.Ю., Горячко А.Н.

Белорусский государственный медицинский университет
1-я кафедра детских болезней
г. Минск

Ключевые слова: новорожденные дети, пневмония, антибактериальная терапия.

Резюме: для оценки эффективности антибактериальной терапии у доношенных детей с врожденной пневмонией использовался лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ). Стартовая терапия, начатая амоксициллином с ингибиторами бета-лактамаз и аминогликозидами, приводила к снижению ЛИИ на 5-7 сутки жизни и значимо уменьшала общую продолжительность лечения новорожденных детей, поступивших в отделения 2-го этапа из родильных отделений.

Resume: for estimation of antibacterial therapy effect in appropriate for gestational age newborns with congenital pneumonia leukocytic index of intoxication (LII) was used. Initial therapy, started with amoxicillin with β -lactam inhibitors and aminoglycosides, led to decline of LII towards 5-7 day of life and significance decreased general duration of newborns treatment, who came to second stage departments from birthing departments.

Актуальность. В неонатальной практике респираторные и инфекционные проблемы не теряют своей значимости на протяжении многих лет. По данным официального статистического сборника «Здравоохранение в Республике Беларусь» в период с 2013 по 2014 год отмечен рост заболеваемости врожденной пневмонией (P23) у доношенных новорожденных в пять раз [1]. Эта патология остается лидирующей в структуре заболеваемости педиатрических отделений второго этапа.

В комплексном решении неонатальных пульмонологических проблем лекарственная терапия занимает значительное место. С учетом общей направленности к гуманизации неонатальной медицинской помощи необходимо избегать полипрогмазии, оптимизируя лечебную тактику [2].

Врожденная пневмония — это острое инфекционно-воспалительное заболевание респираторных отделов легких в результате антенатального и/или интранатального инфицирования, имеющее клинико-рентгенологические проявления в первые 72 часа жизни ребенка [3] и, как правило, требующее антибактериальной терапии. В отсутствие экспресс-диагностики этиологического фактора, выбор препаратов проводится эмпирически.

Цель: проведение анализа микробной обсемененности детей с врожденной пневмонией и оценка эффективности стартовой антибактериальной терапии у новорожденных, поступивших в отделения 2-го этапа из родильных отделений.

Задачи:

1. Проанализировать особенности контаминации детей с врожденной пневмонией.

2. Установить информативность лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) для оценки инфекционного статуса новорожденных детей.

3. Оценить эффективность проводимой стартовой антибактериальной терапии.

Материал и методы. Группу исследования составили 37 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией, поступившие в педиатрические отделения для новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя» из родильных стационаров города Минска, которые не нуждались в реанимационной помощи. В группу контроля вошли 18 здоровых доношенных новорожденных ребенка, находившихся в родильном физиологическом отделении ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Проанализированы результаты анамнеза, клинико-лабораторного, инструментального и бактериологического обследования. Для статистической обработки полученных данных применялись стандартные пакеты программ Excel 2007 и SPSS 17. Использовались непараметрические методы статистики с определением медианы (Me) и интерквартильного интервала (P25–P75). Сравнение числовых данных двух независимых выборок проводилось по критерию Манна-Уитни, для оценки динамики показателя ЛИИ – по критерию Уилкоксона для 2-х связанных выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [4].

Результаты и их обсуждения. Оценка динамики лабораторных показателей проводилась с использованием лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) в 1-е, 5-7-е и 13-15-е сутки жизни. Лейкоцитарный индекс интоксикации - показатель степени остроты воспаления и эндогенной интоксикации, позволяет определить тяжесть гнойно-воспалительного процесса, используется в качестве одного из критериев диагностики и прогрессирования болезни или развития гнойного осложнения, наряду с лабораторными и клиническими исследованиями, используется для оценки эффективности проводимой терапии [5, 6].

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), предложенный Кальф-Калифом (1941):

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4 \text{ Ми} + 3 \text{ Ю} + 2 \text{ П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1)}{(\text{Л} + \text{Мо}) \times (\text{Э} + 1)}$$

Ми - миелоциты, Ю - юные, П – палочкоядерные, С - сегментоядерные, Пл - плазматические клетки, Мо - моноциты, Л - лимфоциты, Э - эозинофилы.

Норма ЛИИ: менее от 0,5 до 1,5 у.е. [5].

При анализе анамнестических данных матерей 37 новорожденных детей исследуемой группы были отмечены: инфекционные заболевания во время беременности у 29,7% (11/37) женщин (кольпит, пиелонефрит, ОРИ, пневмония, герпетическая инфекция, носительство стрептококка); многоводие диагностировалось в 5,4% (2/37); зеленые околоплодные воды в 5,4% (2/37). Осложнения во время беременности: угроза прерывания, гестоз, ХФПН, анемия, гестационный диабет диагностировались у 48,6 % женщин (18/37). При гистологическом исследовании 17 плацент (45,9%) определялась «зрелая плацента».

Среди 37 доношенных новорожденных исследуемой группы, родившихся в сроке гестации от 37 до 39 недель (Me 38), с массой тела от 3145,8 до 3785,3 грамм (Me 3526,0), мальчики составили 51%. В группе контроля (n=18) срок гестации пациентов был от 38 до 40 недель (Me 39), масса тела составила от 3010 до 3550 грамм (Me 3220), ($p>0,050$), мальчики встречались в 50% ($p>0,05$).

Микробиологические исследования, проведенные у новорожденных детей исследуемой группы при поступлении в отделение показал, что в образцах крови и кала патогенной флоры выявлено не было, у 7 детей (18,9%) со слизистой ротоглотки были получены *Streptococcus haemolyticus* и *Staphylococcus epidermidis*, у 24 (64,8%) – из пупочной ранки - *Streptococcus epidermidis* и *Enterococcus faecalis* (таблица 1).

Таблица 1 - Результаты микробиологического исследования новорожденных с врожденной пневмонией

Исследуемый локус	<i>Streptococcus haemolyticus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	Нет роста
Слизистая ротоглотки	4	3	-	30
Пупочная ранка	3	18	2	14
Кал на ПФК	-	-	-	37
Кровь	-	-	-	37
Всего	7 (18,9%)	21 (56,8%)	2 (5,4%)	7 (18,9%)

Для анализа изменений показателя ЛИИ в зависимости от стартового антибиотика, использовавшегося для лечения врожденной пневмонии исследуемая группа была разделена на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу (n=21) были включены дети, получавшие цефтриаксон с 1-х суток заболевания, во 2-ю (n=16) – амоксициллин с ингибиторами бета-лактамаз. Сочетание с аминогликозидами (амикацином) применялось у 38,0% (8/21) детей 1-й подгруппы и у 81,3% (13/16) – 2-й. После 5-7 суток смена антибиотика происходила с учетом антибиотикограммы: 95,2% детей потребовалось назначение ванкомицина (20/21) и 52,3% - меропенема (11/21) в 1-й подгруппе, во 2-й 14 пациентам (87,5%) – цефтриаксона.

Таблица 2 - Динамика лейкоцитарного индекса интоксикации (у.е.) новорожденных в раннем неонатальном периоде и продолжительность пребывания в отделении Me (25;75%)

Возраст	Исследуемая группа		Контрольная группа (n=18)	p		
	1-я подгруппа (n=21)	2-я подгруппа (n=16)		1-я - К	2-я - К	1-я -2-я
1-е сутки	0,43 (0,22 – 0,59)	0,49 (0,16 – 1,25)	0,61 (0,21 – 0,86)	0,091	0,12 7	0,657

5-7-е сутки	1,30 (0,68 – 3,60)	0,09 (0,05 – 0,34)	0,67 (0,43 – 0,89)	0,031	0,001	0,0001
Пребывание в отделении (сут.)	19 (17 – 25)	15 (13 – 18)	6 (5 – 7)	<0,0001		0,002

Наиболее значимые отличия ЛИИ у новорожденных детей ($p < 0,05$) были установлены к 5-7 суткам жизни. В первые сутки в подгруппах детей с врожденной пневмонией и группой контроля этот показатель значимых отличий не имел ($p > 0,05$) (таблица 2).

Динамика ЛИИ у детей исследуемой группы в первые 15 дней жизни представлена на рисунке 1.

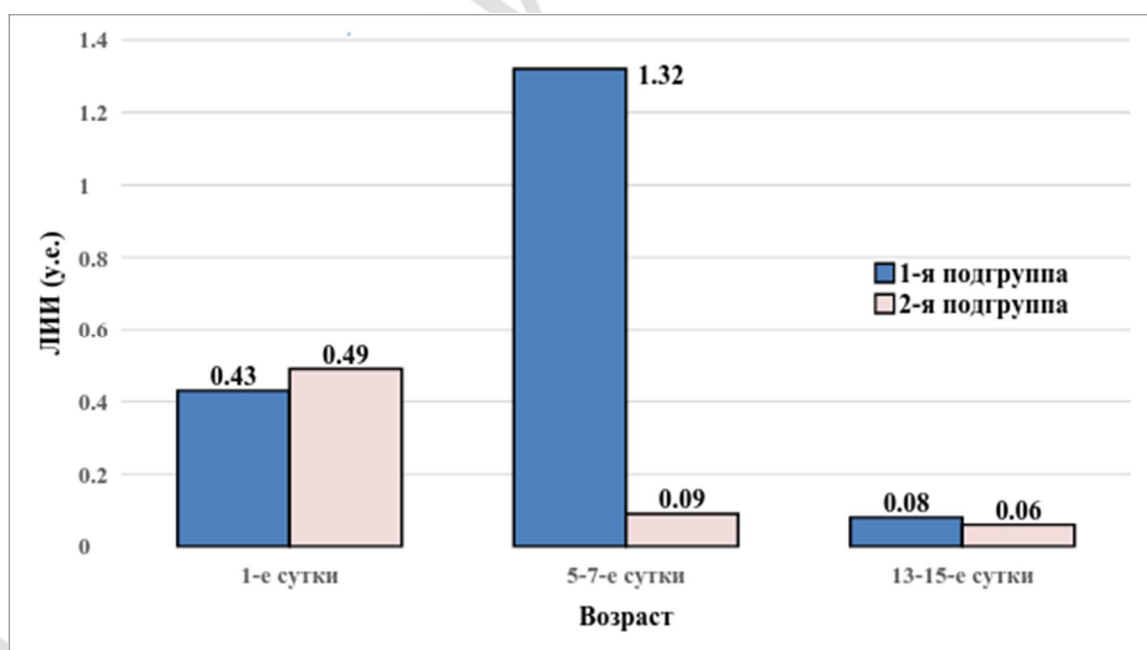


Рис. 1 - Динамика ЛИИ в исследуемой группе на фоне лечения

Наряду с клиническими признаками, одним из лабораторных подтверждений положительного результата лечения детей с врожденной пневмонией может являться снижение ЛИИ [6].

Оценка динамики показателя ЛИИ с использованием критерия Уилкоксона для 2-х связанных выборок позволила установить, что при применении цефтриаксона для стартовой терапии статистически значимое снижение ЛИИ происходило к 13-15 суткам жизни ($p < 0,001$), при назначении амоксициллина с ингибиторами бета-лактамаз в виде монотерапии или в сочетании с аминогликозидами – к 5-7 дню ($p = 0,006$) (Рис. 1). Кроме того, в 1-й подгруппе на фоне эмпирически подобранной антибактериальной терапии в 1-ю неделю болезни был отмечен рост ЛИИ ($p = 0,003$) до Ме 1,32 у.е. (от 0,68 до 3,6).

Установлено снижение ($p = 0,002$) продолжительности лечения детей 2-й подгруппы до 15 дней (от 13 до 18) в сравнении с 1-й, где она составила 17 – 25 дней (Ме 19) (таблица 2).

Выводы:

1. У доношенных новорожденных детей лейкоцитарный индекс интоксикации может быть использован для оценки динамики течения врожденной пневмонии и эффективности проводимой терапии после 4-х суток жизни. Для ранней диагностики (в 1-е сутки после рождения) этой инфекционной патологии расчет ЛИИ не достаточно информативен.

2. Дети с врожденной пневмонией, поступившие из родильных отделений, были контаминированы преимущественно грам-положительной флорой.

3. Установлено, что эмпирическая стартовая терапия, начатая амоксициллином с ингибиторами бета-лактамаз и аминогликозидами приводила к снижению ЛИИ к 5-7 суткам жизни ($p=0,006$) и значительно уменьшала общую продолжительность лечения новорожденных детей, поступивших в отделения 2-го этапа из родильных отделений ($p=0,002$).

Литература

1. Здоровоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2014 г. — Минск: ГУ РНМБ, 2015. — 282 с.: табл.
2. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии – М.: Медпрактика-М. – 2002 – 512с.
3. Волянюк, Е. В. Врожденная пневмония у недоношенных новорожденных: особенности этиологии, диагностики и лечения / Е. В. Волянюк, А. И. Сафина // Практическая медицина. – 2011. - №53. – С. 55-59.
4. Петри, А. Наглядная медицинская статистика : пер. с англ. / А. Петри, К. Сэбин ; под ред. В. П. Леонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.
5. Шабалов, Н. П. Неонатология : учеб. пособие : в 2 т. / Н. П. Шабалов. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – Т. 2. – 640 с.
6. Астапов А.А., Савенко А.А. Эффективность различных методов диагностики генерализованной менингококковой инфекции в 21 веке. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей: Материалы X Конгресса детских инфекционистов России. 7-9 декабря 2011 г. – М.:Ассоциация педиатров-инфекционистов, 2011. – 6 с. – (Приложение к журналу «Детские инфекции». – ISSN 2072-8107).