

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

**Е. Серебрякова**, кандидат медицинских наук,  
**Г. Глазырина**, кандидат медицинских наук,  
**Д. Волосников**, доктор медицинских наук, профессор  
Южно-Уральский государственный медицинский университет,  
Челябинск  
**E-mail:** doctor-hit@yandex.ru

*Наиболее высокие показатели заболеваемости и смертности при синдроме полиорганной недостаточности у новорожденных. Назначение антибактериальной терапии в связи с вероятным инфекционным процессом широко распространено в неонатологии и имеет ряд неблагоприятных последствий для новорожденных.*

**Ключевые слова:** новорожденные, синдром полиорганной недостаточности, антибактериальная терапия.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) является основной причиной смерти пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии, причем самые высокие показатели отмечены у новорожденных. Наиболее частыми причинами СПОН у новорожденных являются респираторный дистресс-синдром, асфиксия, сепсис [1, 3, 4]. В связи с высокой вероятностью системной инфекции с неблагоприятным исходом в настоящее время широко распространено назначение антибактериальной терапии (АБТ) в неонатологии [6]. В то же время в ряде работ показано, что длительная АБТ увеличивает риск развития у новорожденных язвенно-некротического энтероколита и позднего неонатального сепсиса, значительно увеличивает стоимость лечения, способствует формированию резистентности микрофлоры к антибиотикам [10]. В ходе обсуждения этого вопроса рекомендовано сокращать длительность АБТ и назначать новорожденным антибактериальные препараты узкого спектра действия [8, 9]. В частности А. Немелс и соавт. показано [5], что АБТ неонатального сепсиса, вызванного коагулазонегативными стафилококками, в течение 3 сут не менее эффективна, чем при ее длительности 7 сут.

Целью настоящего исследования было изучить особенности АБТ у новорожденных с СПОН.

Исследование проведено на базе Челябинской областной детской клинической больницы (ЧОДКБ) — отделений реанимации и интенсивной терапии №1 и №2 педиатрического отделения для новорожденных. В исследование включены 453 новорожденных, поступивших с января 2009 г. по май 2011 г. в раннем неонатальном пе-

риод в ЧОДКБ. Критерием для включения в исследование была недостаточность 2 и более систем органов на момент поступления в отделение реанимации. Критериями исключения из исследования были наличие у новорожденного хромосомных аномалий, пребывание новорожденного в ЧОДКБ < 48 ч. Тяжесть СПОН ежедневно оценивали по шкале NEOMOD, предложенной для определения тяжести СПОН у новорожденных [7]. 1-ю группу составили новорожденные (n=175) с оценкой ≤ 4 балла (умеренные проявления СПОН); 2-ю — новорожденные (n=197) с оценкой ≥ 5 баллов (тяжелые проявления СПОН); 3-ю группу (n=81) — новорожденные, у которых в период наблюдения отмечен летальный исход. Статистический анализ проведен с использованием непараметрических методов — двустороннего теста Фишера, метода  $\chi^2$ , тестов Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Количественные данные представлены в формате Me (медиана), интерквартильный размах — UQ—LQ (25%—75% процентиля).

В табл. 1 представлено распределение обследованных новорожденных в группах по полу, гестационному возрасту, массе тела при рождении.

Как показано в табл. 1, новорожденные в группах были сопоставимы по полу и имели место различия в массе тела при рождении и сроках гестации. Сравнение показало, что 1-я и 2-я группы (выжившие новорожденные) были сопоставимы по массе тела при рождении (p=0,4) и гестационному возрасту (p=0,3). В 3-й группе (умершие новорожденные) имелись статистически значимые различия по сравнению с другими группами по массе тела при рождении (p<0,001) и гестационному возрасту (p=0,005), т.е. доля недоношенных новорожденных среди умерших была выше, чем среди выживших, в целом среди обследованных новорожденных преобладали недоношенные дети.

Асфиксия как этиологический фактор СПОН имела место у 281 (62%) новорожденного, респираторный дистресс-синдром как этиологический фактор СПОН — у 387 (85,4%), неонатальный сепсис в качестве этиологического фактора СПОН — у 126 (26,8%) обследованных.

Следует отметить, что активация системного воспалительного ответа в результате перенесенной асфиксии, развития тяжелого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса приводит к СПОН у новорожденных без клинических различий в зависимости от генеза [2].

Летальность среди обследованных составила 17,9%. В структуре патологоанатомического диагноза наиболее часто в качестве первоначальной причины смерти был указан респираторный дистресс-синдром — 31 (38%) случай; у 95% умерших новорожденных в раннем неонатальном периоде имелись тяжелые проявления СПОН.

В табл. 2 представлены данные о длительности органных дисфункций, времени перехода на энтеральное

Таблица 1

### Характеристика групп обследованных

Показатель	1-я группа (n=175)	2-я группа (n=197)	3-я группа (n=81)	p
Мальчики/девочки	101/74	118/79	50/21	0,8
Гестационный возраст, нед	35 (32–38)	34 (31–38)	32 (30–36)	0,01
Масса тела при рождении, г	2200 (1660–3100)	2160 (1580–2990)	1780 (1400–2400)	0,002

*Примечание.* В скобках — пределы колебания (здесь и в табл. 2).

питание в полном объеме и прибавке массы тела на 28-е сутки жизни у выживших новорожденных ( $p < 0,001$  во всех случаях).

Видно, что длительность органных дисфункций у новорожденных с умеренными проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде значительно меньше, чем у новорожденных с тяжелыми его проявлениями. Корреляционный анализ показал, что время перехода на энтеральное питание в полном объеме по срокам сильно коррелирует с длительностью зависимости от кислорода (коэффициент Спирмена – 0,77;  $p < 0,001$ ). Прибавка массы тела за неонатальный период как интегральный показатель оптимального функционирования органов и систем выше в группе новорожденных с умеренными проявлениями СПОН.

АБТ получали 453 (100%) новорожденных, включенных в исследование. Она была назначена в раннем неонатальном периоде в 100% случаев, в том числе 432 (95,4%) новорожденным – в 1-е сутки жизни. Препараты цефалоспоринового ряда (цефалоспорины III–IV поколения) получали 453 (100%) обследованных, среднее их количество для каждого новорожденного составило 2 (от 1 до 3). Препараты из группы аминогликозидов получали 403 (89%) новорожденных, в том числе 58 (12,8%) – по 2 препарата указанной группы. Препараты из группы гликопептидов получили 127 (28%) новорожденных, из группы карбопенемов – 99 (21,9%), в том числе 10 (2,2%) – по 2 препарата. Препараты из группы макролидов получили 65 (14,6%), из группы фторхинолонов – 63 (13,9%) новорожденных. Метронидазол, препарат из группы нитроимидазолов, получили 117 (25,8%) новорожденных, противогрибковый препарат из группы триазолов флюконазол – 269 (59,4%). Среднее общее количество назначенных антибактериальных препаратов для каждого новорожденного составило 5 (3–6).

В табл. 3 приводятся данные о количестве и частоте назначения антибактериальных препаратов, а также длительности АБТ при сравнении между 1-й и 2-й группами (выжившие новорожденные). Обследованных 3-й группы (с летальным исходом) в анализ не включали, так как количество антибактериальных препаратов, частота их назначения и длительность АБТ в данной группе непосредственно связаны со временем наступления летального исхода.

Как показано в табл. 3, в группе новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде АБТ была более интенсивной и длительной, значительно чаще назначали препараты из ряда аминогликозидов, гликопептидов, карбопенемов, фторхинолонов, а также метронидазол и флюконазол; общее количество назначенных каждому ребенку антибактериальных препаратов и препаратов цефалоспоринового ряда было выше в группе новорожденных с тяжелыми проявлениями СПОН в раннем неонатальном периоде.

Корреляционный анализ выявил сильную статистически значимую связь ( $p < 0,001$ ) длительности АБТ с длительностью оксигенотерапии (коэффициент Спирмена 0,77) и возрастом перехода на полное энтеральное питание

Таблица 2  
Длительность органных дисфункций, возраст перехода на энтеральное питание в полном объеме, прибавка массы тела на 28-е сутки жизни у выживших новорожденных

Показатель	1-я группа (n=175)	2-я группа (n=197)
Длительность респираторной поддержки, сут	5 (1–11)	13 (8–19)
Длительность полного парентерального питания, сут	2 (1–4)	6 (4–10)
Длительность инотропной поддержки, сут	4 (0–8)	9 (5–15)
Переход на полное энтеральное питание, сут	16 (10–23)	25 (18–31)
Потребность в кислородной поддержке, сут	15 (9–22)	24 (15–34)
Прибавка массы тела на 28-е сутки	290 (200–400)	170 (100–280)

(коэффициент Спирмена 0,7), и статистически значимую ( $p < 0,001$ ) связь средней силы между длительностью АБТ и респираторной поддержки (коэффициент Спирмена 0,65), т.е. время отмены АБТ было связано со сроками восстановления функций органов и систем. Более длительно АБТ проводили у новорожденных с высокой степенью незрелости. Так, длительность АБТ у выживших новорожденных с массой тела при рождении  $< 1500$  г ( $n=68$ ) составила 40 (28–50) сут.

АБТ назначают в каждом случае СПОН у новорожденных, так как при СПОН инфекционного и неинфекционного генеза клинических различий нет. Цефалоспорины III–IV поколения и аминогликозиды являются наиболее часто назначаемыми антибактериальными препаратами у новорожденных с СПОН, широко применяется противогрибковая терапия с использованием флюконазола. При тяжелом течении СПОН АБТ более интенсивная и длительная, а наиболее продолжительная – у новорожденных с массой тела при рождении  $< 1500$  г. Критерием для отмены АБТ у новорожденных с СПОН является восстановление органных функций. С учетом неблагоприятных последствий длительной АБТ указанная терапия у новорожденных с СПОН нуждается в оптимизации.

Таблица 3  
Количество, частота назначения антибактериальных препаратов и длительность АБТ у выживших новорожденных с СПОН

Препараты	1-я группа	2-я группа
Цефалоспорины, количество	2 (1–2)	2 (2–3)
Аминогликозиды	131/74,3	181/91,9
Гликопептиды	24/13,7	76/38,6
Карбопенемы	15/8,6	60/30,5
Макролиды	22/12,6	39/19,8*
Фторхинолоны	10/5,7	40/20,3
Метронидазол	20/11,4	77/39,1
Флюконазол	79/45,1	138/70,1
Общее количество антибактериальных препаратов	3 (2–5)	6 (4–7)
Длительность АБТ, сут	25 (18–34)	30 (26–40)

Примечание. \* –  $p=0,07$ ; в остальных случаях  $p < 0,001$ . В скобках – пределы колебаний; в числителе – число больных; в знаменателе – %.

Анализ АБТ, проведенный в нашем исследовании, показал, что вследствие неспецифичности клинических проявлений инфекционных заболеваний у новорожденных, в частности, сепсиса, АБТ назначают по поводу вероятного инфекционного процесса, так как при промедлении значительно увеличивается вероятность неблагоприятного исхода в случае инфекционного заболевания, поскольку у новорожденных инфекционный процесс в силу незрелости иммунных механизмов склонен к генерализации. СПОН сам по себе является клиническим критерием сепсиса, в то же время активация системного воспалительного ответа и развитие СПОН у новорожденных возможны не только в результате инфекции. Таким образом, назначение АБТ новорожденным с развитием СПОН в целом обоснованно. Однако с учетом неблагоприятных последствий длительной АБТ (в частности риска язвенно-некротического энтероколита, формирования устойчивых штаммов микроорганизмов, риска системной грибковой инфекции, а также высокой стоимости антибактериальных препаратов, используемых в отделениях реанимации и интенсивной терапии) возникает необходимость разработки критериев для ее отмены у новорожденных с низким риском инфекционного процесса. Ряд исследователей предлагают использовать в качестве таких критериев уровень С-реактивного белка в сыворотке крови, а также прокальцитонинный тест, измеренные у новорожденных в динамике. Разработка критериев для отмены у новорожденных АБТ позволит сократить длительность последней и снизить частоту ее неблагоприятных последствий.

Следует отметить, что в США и странах Европы активно изучаются возможность снижения длительности указанной терапии и ведение новорожденных, в том числе с низким сроком гестации. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что продолжительная АБТ для новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении не увеличивает их выживаемость по сравнению с показателем в группе, где АБТ с профилактической целью не применяли, а назначали по поводу вероятного инфекционного процесса и отменяли сразу после подтверждения низкого риска инфекционного процесса (как правило, через несколько суток).

Таким образом, при клинических признаках инфекционного процесса у новорожденного требуется незамедлительно начинать АБТ, а после получения данных лабораторного и инструментального обследования и уточнения диагноза (в частности при отсутствии данных за инфекционный процесс) АБТ должна быть отменена. У новорожденных с доказанным инфекционным процессом АБТ, как правило, продолжается до нормализации клинических

и лабораторно-инструментальных данных. До последнего времени длительность ее составляла 2–4 нед, однако недавно в зарубежной печати появились работы, показывающие, что АБТ сепсиса у новорожденных может быть эффективной даже при ее длительности всего 3 сут. Таким образом, наше исследование показывает, что отечественным неонатологам необходима информация по данной теме, а также они нуждаются в критериях, в соответствии с которыми можно было бы в более короткие сроки отменить АБТ новорожденным.

## Литература

1. Александрович Ю.С., Нурмагамбетова Б.К., Пшениснов К.В., Паршин Е.В. Особенности течения синдрома полиорганной недостаточности у доношенных и недоношенных новорожденных // *Вопр. практ. педиатрии.* – 2009; 4 (1): 14–6.
2. Шабалов Н.П. Неонатология. Уч. пособие. В 2 т. / М.: МЕДпресс-информ, 2004; Т. 1: 680 с.
3. Barie P., Hydo L., Shou J. et al. Decreasing magnitude of multiple organ dysfunction syndrome despite increasingly severe critical surgical illness: a 17-year longitudinal study // *J. Trauma.* – 2008; 65 (6): 1227–35.
4. Bestati N., Leteurtre S., Duhamel A. et al. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study // *Crit. Care.* – 2010; 14 (6): 202.
5. Hemels M., van den Hoogen A., Verboon-Macielek M. et al. Shortening the antibiotic course for the treatment of neonatal coagulase-negative staphylococcal sepsis: fine with three days? // *Neonatology.* – 2012; 101 (2): 101–5.
6. Hofer N., Zacharias E., Muller W. et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks // *Neonatology.* – 2012; 102 (1): 25–36.
7. Janota J., Simak J., Stranak Z. et al. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU // *Ir. J. Med. Sci.* – 2008; 177 (1): 11–7.
8. Stocker M., Ferrao E., Banya W. et al. Antibiotic surveillance on a paediatric intensive care unit: easy attainable strategy at low costs and resources // *BMC Pediatr.* – 2012; 12: 196.
9. Tripathi N., Cotten C., Smith P. Antibiotic use and misuse in the neonatal intensive care unit // *Clin. Perinatol.* – 2012; 39 (1): 61–8.
10. Tziella C., Borghesi A., Perotti G. et al. Use and misuse of antibiotics in the neonatal intensive care unit // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012; 25 (Suppl. 4): 35–7.

## ANTIBACTERIAL THERAPY FOR NEONATAL MULTIPLE ORGAN DYSFUNCTION

**E. Serebryakova**, Candidate of Medical Sciences; **G. Glazyrina**, Candidate of Medical Sciences; Professor **D. Volosnikov**, MD  
South Ural State Medical University, Chelyabinsk

*The incidence of multiple organ dysfunction and its mortality are highest among neonates. Due to the probable infectious process, antibacterial therapy is widely used in neonatology and has a number of unfavorable consequences to neonatal infants.*

**Key words:** newborn infants, multiple organ dysfunction, antibacterial therapy.