

# К ВОПРОСУ ВЕДЕНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Т.М. Клименко\*, Е.А. Сердцева\*, О.Ю. Карапетян\*, О.В. Яценюк\*\*

\*Кафедра неонатологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, Украина

\*\*Харьковский городской перинатальный центр

**Цель исследования:** оценить эффективность профилактики пневмонии у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) при использовании в комплексной терапии цефалоспоринов II генерации.

**Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 38 недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–36 недель, массой тела  $1594,0 \pm 181,0$  г, оценкой по Апгар на 1' –  $4,9 \pm 0,3$  балла, на 5' –  $6,7 \pm 0,3$  балла с клиническими и рентгенологическими признаками РДС. Были изучены инфекционный, соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей, клинический статус новорожденных, лабораторные показатели. В качестве стартовой антибактериальной терапии (АБТ) всем новорожденным был назначен цефутоксим («Цефумакс») в дозе 50–100 мг/кг/сут в 2–3 введения внутривенно в течение 10 дней в комплексном симптоматическом лечении.

**Результаты.** Положительный результат применения Цефумакса с целью профилактики пневмонии получен у 29 (76,3%) новорожденных с РДС. У 3 (7,9%) пациентов Цефумакс оказался неэффективным. У 6 (15,8%) новорожденных невозможно было оценить результаты лечения в связи с необходимостью смены или усиления АБТ в первые дни лечения.

**Выводы.** Исследование показало безопасность и высокую клиническую эффективность цефалоспоринов II генерации (Цефумакс) при профилактике пневмонии у недоношенных новорожденных с РДС.

**Ключевые слова:** недоношенный новорожденный, респираторный дистресс-синдром, профилактика пневмонии, антибактериальная терапия, Цефумакс.

## Введение

Респираторный дистресс-синдром (РДС) является одной из основных причин заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных. В структуре неонатальной заболеваемости РДС занимает значительный удельный вес и составляет в среднем 80% у новорожденных, родившихся со сроком гестации менее 28 недель, и 25% при сроке 29–34 недель [1,2]. В настоящее время вопросы этиопатогенеза РДС хорошо изучены, тактика ведения детей с РДС достаточно эффективна. Однако проблемными остаются вопросы профилактики осложнений РДС, дифференциальной диагностики РДС и врожденной пневмонии.

**Цель** настоящего исследования: оценить эффективность профилактики пневмонии у недоношенных новорожденных с РДС при использовании в комплексной терапии цефалоспоринов II генерации.

## Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 38 недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–36 недель, массой тела  $1594,0 \pm 181,0$ , оценкой по Апгар на 1' –  $4,9 \pm 0,3$  балла, на 5' –  $6,7 \pm 0,3$  балла с клиническими и рентгенологическими признаками РДС. Все недоношенные родены и выхаживались в ХГПЦ, который является клинической базой кафедры неонатологии ХМАПО. Объем первичной помощи в родильном зале проведен соответственно требованиям Протокола и Международного консенсуса 2010 года [3,4].

Из 38 обследованных недоношенных 16 (42,1%) имели клиничко-рентгенологические подтверждения РДС I ст., 17 (44,7%) детей – II ст. и 5 (13,2%) – III степени. Были изучены инфекционный, соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей, клинический статус наблюдаемых новорожденных, гемограмма, клинический анализ мочи, мониторинг SaO<sub>2</sub>; по показаниям: биохимический анализ крови, КОС, С-реактивный белок (СРБ).

Прокальцитонин в сыворотке крови определялся новорожденным количественным методом с помощью анализатора Cobos-411 в возрасте 72 часов жизни. Всем детям проведены: УЗИ с доплеровским картированием головного мозга, сердца, органов брюшной полости (портативный и стационарный сканеры Siemens G – 40, P – 4–8 Мгц, Германия; Logic – Book XR, P – 4–8 Мгц, США), стандартное электрокардиографическое исследование одноканальным аппаратом «МІДАС-ЕК1Т» (Украина). Рентгенографию органов грудной клетки в динамике (рентгеновский аппарат РХ-100СLК, Medison Xrai, Корея) проводили в 1-е сутки для верификации респираторной патологии и на 3–4-е сутки с контрольной целью. Для ранней и дифференциальной диагностики пневмонии у недоношенных новорожденных на рентгенограммах измеряли относительную площадь патологической области (ОППО) легких и анатомо-морфологические индексы с помощью компьютерной программы «Диагностика дыхательных нарушений у новорожденных» [5].

Анализ микробиоценоза родовых путей, плаценты, околоплодных вод и внутренней поверхности эндотрахеальной трубки в родильном зале с антибиотикограммой выполнялся согласно Инструкции проведения бактериологических и микробиологических исследований в бактериологической лаборатории ХГПЦ [6]. Выделенная микрофлора исследуемых биотопов сопоставлена в системе «мать – плацента – плод».

В качестве стартовой антибактериальной терапии (АБТ) всем новорожденным был назначен цефалоспирин II генерации – цефутоксим («Цефумакс»), один из представителей класса β-лактамов антибиотиков. В основе действия цефутоксима лежит связывание с белком бактерий *penicillin-binding proteins* – фермента, участвующего в образовании на поверхности бактериальной стенки пептидогликанов. При инактивации фермента цефутоксимом происходит блокировка синтеза составляющих структур клеточной стенки бактерии, что вызывает ее разрушение.

**Спектр микроорганизмов и степень колонизации внутренней поверхности эндотрахеальной трубки недоношенных новорожденных с РДС в родильном зале (n=46)**

Выделенная микрофлора	Абс. к-во, уд.вес (%)	Степень колонизации, lg КОЕ <sub>ср</sub>
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	9 (19,6%)	4,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7 (15,2%)	4,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (13,0%)	4,8
<i>E. coli</i>	5 (10,9%)	4,8
<i>Candida</i>	5 (10,9%)	0
<i>Enterobacteriaceae</i>	4 (8,7%)	4,6
<i>Streptococcus pneumonia</i>	3 (6,5%)	5,0
<i>Pseudomonas aureginosa</i>	1 (2,2%)	4,0
Роста микроорганизмов не обнаружено	6 (13,0%)	

Хорошая антибактериальная активность цефуроксима проявляется в отношении грамположительных аэробных бактерий: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, в меньшей степени к *Staphylococcus aureus* (кроме метициллинрезистентных штаммов), бета-гемолитических стрептококков — *Streptococcus pyogenes*, грамотрицательных аэробных бактерий *Enterobacteriaceae*, *H. Influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pr. mirabilis*, *Providencia spp.*, *Pr. rettgeri*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Enterobacter spp.*, *Salm. spp.*, *Shigella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.* Препарат эффективен по отношению к *Escherichia coli*. [7].

Цефумакс назначался в суточной дозе 50–100 мг/кг в сутки в 2–3 введения внутривенно в течение 10 дней в комплексной симптоматической терапии. Клиническую эффективность антибактериальной терапии оценивали соответственно международным требованиям (European Guidelines for Clinical Evaluation of Antiinfective Drug Products, 1993) по следующим критериям: выздоровление (полное исчезновение всех исходных симптомов и признаков заболевания); улучшение (улучшение состояния, но без полного исчезновения признаков и симптомов заболевания при отсутствии необходимости в дополнительной антибактериальной терапии); отсутствие эффекта (отсутствие клинического улучшения или ухудшение на фоне терапии, потребность в назначении дополнительной или другой антибактериальной терапии); невозможно оценить (прекращение лечения по любой причине менее чем через 48 часов от его начала или прогрессирование другого патологического процесса, не поддающегося лечению исследуемым препаратом). Положительный клинический эффект определялся в случаях выздоровления и улучшения.

При проведении динамического наблюдения за пациентами учитывали симптомы, которые могли быть расценены как побочные действия Цефумакса, не связанные с основным заболеванием: аллергические реакции, флебиты, диспептические явления (срыгивание, рвота, метеоризм), лабораторные изменения в периферической крови (анемия, нейтропения, тромбоцитопения, эозинофилия) и мочи (микроргематурия, протеинурия).

### Результаты исследования и их обсуждение

Из 38 обследованных недоношенных новорожденных 24 (63,2%) родились в тяжелом состоянии, нуждались в респираторной поддержке методом инвазивной и неинвазивной ИВЛ, 19 из них — во введении экзогенного сурфактанта. Среднетяжелое состояние отмечено у 14 (36,8%) детей, в комплексной терапии использовалась дотация кислорода в течение 3–5 дней. СРБ в возрасте 24–48 часов был отрицательным (менее 6 мг/л) у

8 (21,1%), от 6 до 12 мг/л — у 14 (36,8%) и выше 12 мг/л — у 16 (42,1%) новорожденных. Из 26 детей с признаками системного воспалительного ответа был определен уровень прокальцитонина: менее 1 нг/мл отмечен у 5 (19,2%), от 1 до 2 нг/мл — у 17 (65,4%), более 2 нг/мл — у 4 (15,4%) новорожденных с РДС.

В 38 микробиологических исследованиях посевов с внутренней поверхности эндотрахеальной трубки в родильном зале получено 40 высевов микроорганизмов: у 8 пациентов выявлена ассоциация микроорганизмов, в 6 посевах роста микрофлоры не выявлено. Отмечалось видовое разнообразие микроорганизмов с преобладанием кокковой флоры (табл.). В одном случае был выделен госпитальный штамм *Pseudomonas aureginosa* в ассоциации грибами *Candida*. Антибиотикограмма положительных биотопов недоношенных новорожденных в 38 (82,6%) посевах показала высокую чувствительность к Цефумаксу *in vitro*.

У матерей, так же как и у новорожденных, в микробиологических исследованиях преобладала кокковая грамположительная флора, представленная стрептококками, стафилококками и их ассоциацией с *E. coli*, грибами *Candida*. У 6 (15,8%) женщин с поверхности плаценты и околоплодных вод, у 9 (23,7%) — в мазках из цервикального канала, уретры и вульвы микрофлора не выделена. При проведении сравнительного анализа спектра выделенной микрофлоры матерей и внутренней поверхности эндотрахеальной трубки новорожденных совпадение микрофлоры и антибиотикограммы выявлено в 77,6% высевов.

В качестве стартовой АБТ у 38 недоношенных новорожденных был назначен Цефумакс. Побочных реакций при его применении не отмечалось. Безопасность применения контролировалась биохимическими исследованиями функции почек и печени, а также УЗИ внутренних органов. Патологических отклонений, связанных с применением Цефумакса, не выявлено.

В процессе исследования 9 (23,7%) детям была произведена смена или усиление АБТ на 2–4-е сутки лечения, и эти наблюдения были тщательно проанализированы. Среди недоношенных с РДС I ст. 1 (2,6%) ребенку потребовалась смена АБТ на 3-и сутки лечения в связи с выделением устойчивой к Цефумаксу нозокомиальной флоры — мать этого ребенка имелаотягощенный акушерский анамнез (привычное невынашивание), в связи с чем длительное время находилась в стационаре. У 3 (7,9%) недоношенных с РДС II степени произведено усиление АБТ в связи с отсутствием положительной динамики респираторных нарушений и рентгенологически подтвержденной пневмонией к 4-м суткам лечения. Всем 5 недоношенным с РДС III степени была произведена смена АБТ: у 3-х недоношенных диагностирован ранний неонатальный сепсис, у 2-х развился некротизирующий энтероколит. Из

5-ти недоношенных с РДС III степени двое в дальнейшем сформировали бронхолегочную дисплазию и один был прооперирован по поводу гемодинамически значимого артериального протока.

### Выводы

В проведенном исследовании эффективности применения Цефумакса для профилактики пневмонии у недоношенных новорожденных с РДС получен положитель-

ный результат у 29 (76,3%) детей. Невозможно было оценить результаты лечения 6 (15,8%) новорожденных в связи с необходимостью смены или усиления АБТ в первые дни лечения. Неэффективным Цефумакс оказался только у 3 (7,9%) пациентов. Проведенное исследование показало безопасность и высокую клиническую эффективность цефалоспоринов II генерации (Цефумакс) при профилактике пневмонии у недоношенных новорожденных с РДС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатология. Практические рекомендации : пер. с нем. / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте. — М. : Мед. Лит., 2011. — 592 с.
2. Моисеенко Р. О. Аналіз захворюваності дітей першого року життя в Україні / Р. О. Моисеенко // Перинатол. и педиатрия. — 2010. — № 1 (41). — С. 6—9.
3. Про затвердження клінічного протоколу з первинної реанімації та післяреанімаційної допомоги новонародженим : наказ МОЗ України №312 від 08.06.2007. — К., 2007. — 54 с.
4. Добрянський Д. О. Нові рекомендації з реанімаційної допомоги новонародженим — Міжнародний науковий консенсус 2010 року / Д. О. Добрянський // Перинатол. и педиатрия. — 2011. — № 3 (47). — С. 7—13.
5. Авторське свідоцтво №38278. Комп'ютерна програма «Діагностика дихальних порушень у новонароджених» / Левченко Л.А., Клименко Т.М., Герасимов І. Г. — № 37457; 04.01.2011; опубл. 06.05.2011, Бюл.25. (К.15.).
6. Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах : наказ МОЗ України №234 від 10.05.2007. — К., 2007. — 64 с.
7. Інструкція для медичного застосування препарату Цефумакс (Cefumax). Затверджено наказом МОЗ України № 491 від 26.08.08. Реєстраційне посвідчення №UA/8855/01/02; №UA/8855/01/02.

### ДО ПИТАННЯ ВЕДЕННЯ НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З РЕСПІРАТОРНИМ ДИСТРЕС-СИНДРОМОМ

*Т.М. Клименко\*, Е.А. Сердцева\*, О.Ю. Карапетян\*, О.В. Яценюк\*\**

\*Кафедра неонатології Харківської медичної академії післядипломної освіти, Україна

\*\*Харківський міський перинатальний центр

**Мета дослідження:** оцінити ефективність профілактики пневмонії у недоношених новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом (РДС) при застосуванні у комплексній терапії цефалоспоринів II генерації.

**Пацієнти і методи.** Під спостереженням знаходились 38 недоношених новонароджених з терміном гестації 28–36 тижнів, масою тіла 1594,0±181,0 г, оцінкою за Апгар на 1' — 4,9±0,3 бала, на 5' — 6,7±0,3 бала з клінічними та рентгенологічними ознаками РДС. Вивчалися інфекційний, соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез матерів, клінічний статус новонароджених, лабораторні показники. У якості стартової антибактеріальної терапії (АБТ) усім новонародженим було призначено цефуроксим («Цефумакс») у дозі 50–100 мг/кг/добу за 2–3 введення внутрішньовенно протягом 10 днів у комплексному симптоматичному лікуванні.

**Результати.** Позитивний результат застосування Цефумаксу з метою профілактики пневмонії отримано у 29 (76,3%) новонароджених з РДС. У 3 (7,9%) пацієнтів Цефумакс виявився неефективним. У 6 (15,8%) новонароджених неможливо було оцінити результати лікування у зв'язку з необхідністю заміни або посилення АБТ у перші дні лікування.

**Висновки.** Дослідження показало безпечність та високу клінічну ефективність цефалоспоринов II генерації (Цефумакс) при профілактиці пневмонії у недоношених новонароджених з РДС.

**Ключові слова:** недоношений новонароджений, респіраторний дистрес-синдром, профілактика пневмонії, антибактеріальна терапія, Цефумакс.

### TO THE QUESTION OF MANAGEMENT OF PRETERM INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

*T.M. Klimenko \*, E.A. Serdtsev \*, O. Yu.\* Karapetyan, O.V. Yatsenyuk \*\**

\* Department of Neonatology Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

\*\* Kharkov City Perinatal Center

**Objective:** To evaluate the effectiveness of prevention of pneumonia in preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS) during the use of cephalosporins of the II generation in the complex treatment.

**Patients and methods.** A total of 38 preterm infants with gestational age 28–36 weeks, birth weight 1594,0 ± 181,0 g, Apgar score at 1' — 4,9 ± 0,3 points, 5' — 6,7 ± 0,3 points with clinical and radiological signs of respiratory distress syndrome were under observation. Infectious, somatic, obstetric-gynecologic anamnesis of mothers, newborn clinical status and laboratory parameters are studied. For all newborns as a starting antibacterial therapy (ABT) was assigned cefuroxime («Cefumax») at a dose of 50–100 mg / kg / day in 2–3 intravenous administration for 10 days in a complex symptomatic treatment.

**Results.** The positive result of Cefumax application with the aim of pneumonia prevention obtained in 29 (76.3%) infants with respiratory distress syndrome. In 3 (7.9%) patients Cefumax was ineffective. In 6 (15.8%) infants was impossible to assess the results of treatment by the need to change or enhance of ABT in the first days of treatment.

**Conclusions.** The study showed a high clinical safety and efficacy of cephalosporin of the II generation (Cefumax) for pneumonia prevention in preterm infants with respiratory distress syndrome.

**Key words:** preterm infants, respiratory distress syndrome, pneumonia prevention, antibiotic therapy, Cefumax.