

Клиническая и микробиологическая эффективность имипенема/циластатина при лечении тяжелых «вентилятор-ассоциированных» пневмоний у недоношенных детей

Х.М.Мархулия, М.В.Кушнарева, Г.М.Дементьева, И.Н.Черноног, В.И.Щиенко, А.Ю.Герасимов, Т.А.Бобровская

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

Проанализирована клиническая и микробиологическая эффективность использования бета-лактамного антибиотика расширенного спектра действия карбапенемового ряда имипенема/циластатина в комплексном лечении тяжелых «вентилятор-ассоциированных» пневмоний у 64 недоношенных новорожденных детей. Этиологическая структура этих пневмоний была представлена условно патогенными бактериальными возбудителями (энтеробактериями, псевдомонадами, энтерококком, стафилококками и другими), большинство из которых были чувствительными только к имипенему/циластатину. Положительный клинико-микробиологический эффект после курса имипенема/циластатина был отмечен у 84% больных. Отмечалась хорошая клиническая переносимость препарата. Однако у некоторых детей имело место замедленная элиминация возбудителей, развитие вторичной инфекции и суперинфекции, что требовало назначения других антибиотиков.

Ключевые слова: новорожденные, искусственная вентиляция легких, пневмония, имипенем/циластатин

Clinical and microbiological efficiency of imipenem/cilastatin in treatment of severe «ventilator-associated» pneumonias in premature infants

Kh.M.Markhuliya, M.V.Kushnaryova, G.M.Dement'eva, I.N.Chernonog, V.I.Shchienko, A.Yu.Guerasimov, T.A.Bobrovskaya

Moscow Research Institute of Paediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Public Health of the Russian Federation

The authors analysed the clinical and microbiological efficiency of using beta-lactam wide-spectrum carbapeneme-series antibiotic imipenem/cilastatin in comprehensive treatment of severe «ventilator-associated» pneumonias in 64 premature neonates. The aetiological structure of these pneumonias was represented by opportunistic bacterial pathogens (enterobacteria, pseudomonadas, enterococcus, staphylococci, etc.), the majority of which were sensitive only to imipenem/cilastatin. The positive clinical and microbiological effect after the course of imipenem/cilastatin was noted in 84% of the patients. Good clinical tolerance of the drug was observed. However, several infants had decelerated elimination of pathogens, developed secondary infections and superinfection, which required administration of other antibiotics.

Key words: neonates, artificial pulmonary ventilation, pneumonia, imipenem/cilastatin

В настоящее время проблема «вентилятор-ассоциированных» пневмоний является актуальной в неонатологии и педиатрии, что определяется тяжелым их течением, высоким уровнем летальности, а также высоким риском развития хронической патологии легких, в частности, бронхолегочной дисплазии. В этиологии таких пневмоний важную роль играют антибиотикоустойчивые госпитальные штаммы микроорганизмов.

В последние годы отмечается повышение устойчивости возбудителей пневмонии к цефалоспорином 3–4-го поколения

и аминогликозидам, которые широко применяются для лечения тяжелых пневмоний у новорожденных. Однако большинство из этих устойчивых штаммов сохраняют чувствительность к антибиотикам группы карбапенемов, в частности, к имипенему/циластатину [1, 2].

Этот препарат оказывает бактерицидное действие на большинство клинически значимых микроорганизмов: грамположительных, грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий, в том числе вырабатывающих бета-лактамазы широкого и расширенного спектра [2].

Имипенем/циластатин нашел широкое применение в педиатрии [3]. Однако до настоящего времени имеется незначительный опыт его использования в неонатологии, особенно у недоношенных детей [4].

Целью исследования явилась оценка клинической и микробиологической эффективности имипенема/циластатина у

Для корреспонденции:

Мархулия Хатуна Мурмановна, научный сотрудник отдела физиологии и патологии новорожденных Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

Адрес: 125412, ул. Талдомская, 2
Телефон: (095) 484-5802.

Статья поступила 17.01.2003 г., принята к печати 02.04.2003 г.

недоношенных новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией.

Настоящая работа проводилась в отделе физиологии и патологии новорожденных детей МНИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ, на базе городской клинической больницы №13 Комитета здравоохранения Москвы и родильного дома №15.

Пациенты и методы

Под наблюдением находились 64 недоношенных ребенка с массой тела при рождении от 680 до 2450 г и гестационным возрастом от 25 до 37 нед.

Новорожденные родились у женщин с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. Хронические соматические заболевания отмечались у 39 женщин, предшествующие выкидыши, аборт – у 16, предшествующее бесплодие – у 5, эндометрит, аднексит в анамнезе – у 6, эрозия шейки матки – у 13, миома матки – у 2. Течение беременности у всех женщин было отягощено: гестозом – у 15, угрозой прерывания беременности – у 22, обострением хронического пиелонефрита – у 2, анемией – у 8. Восемь детей родились путем кесарева сечения. В родах у 3 женщин отмечалось повышение температуры тела и у 4 – кровотечение. У 13 женщин наблюдалось дородовое отхождение околоплодных вод.

Высокая частота неблагоприятных факторов акушерско-гинекологического анамнеза у матерей обуславливала тяжелое состояние при рождении у большинства детей. В состоянии асфиксии с оценкой по шкале Апгар менее 6 баллов родились 32 ребенка. Все дети с 1-х суток жизни находились на искусственной вентиляции легких по поводу респираторного дистресс-синдрома. У большинства детей на 2–3-й день искусственной вентиляции легких развивалась тяжелая пневмония, в том числе у 6 детей с исходом в сепсис, в сочетании с омфалитом у 3 детей и флебитом пупочных вен у 3 новорожденных. У обследованных детей пневмония характеризовалась выраженным проявлением инфекционного токсикоза в виде угнетения центральной нервной системы и нарушения микроциркуляции (у всех детей), а также увеличения размеров печени на 3–4 см ниже края реберной дуги (у 28), селезенки до 1,5 см (у 18). Однократное повышение температуры тела до 38°C отмечалось у 4 детей, до 37,5°C – у остальных детей, наличие лейкоцитоза в крови $(15-52) \times 10^9$ клеток/л наблюдалось у 36 новорожденных, из них – у 23 со сдвигом формулы влево и у 12 – с токсической зернистостью нейтрофилов. С первых часов жизни у детей определялись симптомы дыхательной недостаточности: цианоз кожных покровов, нерегулярное самостоятельное дыхание, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, изменения со стороны кислотно-основного состояния в виде метаболического (у 27 детей) и/или смешанного ацидоза (у 15). При аускультации в легких выслушивалось большое количество разнокалиберных влажных и крепитирующих хрипов. На рентгенограммах легких отмечались изменения воспалительного характера в виде очаговых теней.

У всех детей наряду с анализом динамики клинических проявлений заболевания и результатов лабораторного обследования были проведены микробиологические исследо-

вания трахеобронхиального аспирата до назначения тиенама и после окончания курсового лечения.

Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили общепринятыми методами, чувствительность к имипенему/циластатину определяли дискодиффузионным методом и методом серийных разведений в жидкой питательной среде.

У большинства детей имипенем/циластатин назначали после 1–2 курсов неэффективной антибактериальной терапии другими антибиотиками, у 26 детей – в виде монотерапии и у остальных в сочетании с другими антибиотиками (амикацин, ванкомицин, линкомицин) с учетом выделенной флоры. Тиенам вводили внутривенно в дозе 60 мг/кг в сутки в 3–4 приема в течение 7–14 дней.

Результаты исследования и их обсуждение

Этиологическая структура пневмоний была представлена широким спектром микроорганизмов (см. таблицу). Большинство (48%) из них составили энтеробактерии (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* и др), у 14,5% обнаруживались *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, у 13–15% – *Pseudomonas aeruginosa* и более редко в (1–4 случаях) встречались *Streptococcus haemolyticus* (группа A), *Bacteroides fragilis* и др.

Монобактериальная инфекция наблюдалась у 1/3 обследованных детей (у 19). У остальных 45 новорожденных, составивших большинство обследованных, имели место ассоциации 2 бактериальных возбудителей и более, преимущественно энтеробактерий с грамположительными кокками или псевдомонадами. У 19 из 45 детей с бактериальными ассоциациями высевались также грибы рода *Candida*.

Отсутствие чувствительности к имипенему/циластатину отмечалось у всех штаммов *Enterococcus faecium* и *Stenotrophomonas maltophilia*, а также у 58% штаммов *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa* (минимальная подавляющая концентрация более 16 мкг/мл). Высокая чувствитель-

Таблица. Микрофлора дыхательных путей, выделенная у 64 новорожденных детей с «вентилятор-ассоциированной» пневмонией в этиологически значимых количествах (Ig, КОЕ/мл и выше) до и после лечения

Микроорганизмы	До лечения		Элиминация		Персистенция	
	n	q	n	q	n	q
<i>E. coli</i>	22	0,34	18	0,28	4	0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23	0,36	20	0,31	3	0,05
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,02	1	0,02	0	0
<i>Erwinia amylovora</i>	1	0,02	0	0	1	0,02
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	0,062	4	0,062	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0,02	1	0,02	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	1	0,02	1	0,02	0	0
<i>Providencia spp.</i>	1	0,02	1	0,02	0	0
<i>Streptococcus haemolyticus (A)</i>	4	0,062	4	0,062	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	14	0,22	6	0,09	8	0,13
<i>Enterococcus faecium</i>	2	0,03	0	0	2	0,03
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	0,02	0	0	1	0,02
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	0,11	3	0,05	4	0,06
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	0,02	1	0,02	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	0,05	2	0,03	1	0,02
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12	0,19	12	0,19	0	0
<i>Bacteroides fragilis</i>	5	0,08	5	0,08	0	0
<i>Prevotella melaninogenica</i>	2	0,03	2	0,03	0	0
<i>Candida spp.</i>	19	0,297	8	0,125	11	0,172

КОЕ – колониеобразующие единицы;

n – число выделенных штаммов, q – частота обнаружения в дыхательных путях.

ность к имипенему/циластатину (минимальная подавляющая концентрация менее 1 мкг/мл), наблюдалась у всех штаммов стрептококков, у 90% штаммов энтеробактерий и стафилококков. Умеренная чувствительность (минимальная подавляющая концентрация от 1 до 4 мкг/мл) имела место у всех выделенных штаммов *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter spp.*, *Providencia spp.* и *Bacteroides fragilis*, у 42% штаммов *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa*.

При анализе эффективности имипенема/циластатина определялись динамика клинического течения пневмоний, а также результаты лабораторных и функциональных исследований.

Клиническая эффективность оценивалась как выздоровление при исчезновении симптомов заболевания и отсутствии необходимости в продолжении антибиотикотерапии, улучшение – при уменьшении клинических проявлений заболевания и/или улучшении лабораторных показателей, отсутствие эффективности – при сохранении признаков заболевания или ухудшении состояния.

Изучение клинической и микробиологической эффективности препарата у обследованных недоношенных детей, показало, что после курсового лечения тиенамом у 34 детей отмечалась положительная динамика в виде уменьшения симптомов инфекционного токсикоза, а именно: восстановления периферического кровообращения, уменьшения размеров печени, селезенки, снижения лейкоцитоза, нормализации формулы крови и температуры тела. У большинства детей уменьшилось количество хрипов в легких и нормализовались показатели кислотно-основного состояния. У всех детей была отменена искусственная вентиляция легких. В том числе у 11 детей наступила полная элиминация бактериальных возбудителей, а у 23 элиминировали лишь чувствительные штаммы и продолжали персистировать слабочувствительные и устойчивые к нему возбудители: *E. coli* – у 4 детей, *Klebsiella pneumoniae* – у 3, *Pseudomonas aeruginosa* – у 4, *Enterococcus faecalis* – у 8, *Enterococcus faecium* – у 2,

Ervinia amylovora – у 1 и *Stenotrophomonas maltophilia* – у 1 ребенка, что потребовало продолжения антибактериальной терапии другими антибиотиками. У 20 новорожденных наступило выздоровление, и при повторном исследовании микрофлоры дыхательных путей произошла полная элиминация бактериальных возбудителей. У 10 детей положительных сдвигов в динамике заболевания не было. Анализ показал, что у этих больных наблюдалась смена возбудителей, чувствительных к тиенаму, на устойчивые госпитальные штаммы: *Pseudomonas aeruginosa* – у 6 детей, *Stenotrophomonas maltophilia* – у 2, *Enterococcus faecium* – у 2. Этим пациентам была продолжена антибактериальная терапия другими антибиотиками.

Среди детей, получавших имипенем/циластатин, у 10 отмечалась транзиторная эозинофилия и у 3 – изменение цвета мочи. Осложнений в виде судорожного синдрома, о котором имеются единичные сообщения в литературе, мы не наблюдали.

Таким образом, наши исследования показали достаточно высокую клиническую и микробиологическую эффективность имипенема/циластатина при лечении «вентилятор-ассоциированных» пневмоний, вызванных широким спектром микроорганизмов.

Литература

1. Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н. Карбапенемы в педиатрии. Антибиотики и химиотерапия 2001; 46(12) 8–16.
2. Странчунский Л.С., Козлов Р.С., Стецюк О.У., Розенсон О.Л. Проблемы выбора карбапенемных антибиотиков в конце 90-х гг. Клиническая фармакология и терапия 1997; 6(4): 59–63.
3. Белобородова Н.В., Бирюков А.В. Антибиотики группы карбапенемов в педиатрии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1997; 6: 37–44
4. Azagami S., Kusumoto Y., Oicava T. F. Pharmacokinetics and clinical efficacy of imipenem/cilastatin sodium in neonates. Jpn J Antibiot 1988, 41(11). 1704–14.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Исследования показывают, что современная интенсивная терапия у детей по поводу острого лимфобластного лейкоза приводит к резкому повышению концентрации печеночных ферментов в сыворотке крови. Для изучения этого явления учеными из Финляндии у 27 детей 3,5–17,6 лет было проведена гистоморфология печени (с помощью биопсии), результаты которой сопоставлялись с уровнем печеночных ферментов и липидов в сыворотке крови. Все пациенты получали стандартное лечение острого лимфобластного лейкоза. Исследование выявило, что у всех детей имелись существенные изменения в печени. Жировая дистрофия печени была выявлена у 25 из 27 детей (93%), сидероз выявлен у 19 из 27 пациентов (70%). 15 детей (52%) имели жировую дистрофию печени и гемосидероз. У 3 (11%) в дополнении к указанным сочетанным изменениям был выявлен слабый портальный и/или перипортальный фиброз. Жировые изменения в печени были в основном микроваскулярными. Сидероз у большинства пациентов был III/IV или III/V степени (16/19 или 84%). Признаков гепатита и цирроза обнаружено не было. Уровень холестерина в крови был достоверно выше у пациентов с фиброзом, по сравнению с пациентами, имевшими жировую дистрофию печени ($p = 0,036$, $p = 0,042$). Динамика показателей аланиновой трансферазы (АЛТ) демонстрирует, что при фиброзе значение АЛТ 300 U/L и более встречается значительно чаще, чем при жировой дистрофии печени или сидерозе (33 по сравнению с 12 или в 4% измерений соответственно, $p = 0,014$). Исследователи делают заключение, что современная терапия острого лимфобластного лейкоза у детей приводит к существенным изменениям в морфологии печени, из которых основными являются микроваскулярная жировая дистрофия печени и сидероз. Фиброз возникает сравнительно редко. Устойчивое повышение АЛТ или существенные изменения уровня липидов в сыворотке крови требуют проведение биопсии печени.

Источник: Halonen P., Mattila J., Ruuska T., Salo M.K., Makiperna A.
Liver histology after current intensified therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: microvesicular fatty change and siderosis are the main findings. Med Pediatr Oncol 2003 Mar; 40(3): 148–54