

Ипполитова Людмила Ивановна,
доктор медицинских наук, доцент, Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н.Бурденко, г.Воронеж

Лабзина Анастасия Александровна,
ординатор второго года, Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н.Бурденко, г. Воронеж

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ
НА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ СЕПСИСЕ
ANTIBACTERIAL DRUGS AND THEIR EFFECT
ON PATHOGENS IN NEONATAL SEPSIS**

Аннотация. Использование противомикробных препаратов чрезвычайно распространено среди новорожденных. Если говорить об общих принципах лечения, то можно сказать, что оно должно включать общегигиенические мероприятия, этиотропную терапию, патогенетическую терапию, гемодинамическую и респираторную поддержку, коррекцию иммунного статуса новорожденного и в случаях, когда сепсис отягощается развитием септического шока, проведение противошоковой терапии.

Abstract. The use of antimicrobials is extremely common among newborns. If we talk about the general principles of treatment, we can say that it should include general hygiene measures, etiotropic therapy, pathogenetic therapy, hemodynamic and respiratory support, correction of the immune status of the newborn, and in cases where sepsis is aggravated by the development of septic shock, anti-shock therapy.

Ключевые слова: неонатальный сепсис, новорожденные, ранний сепсис, поздний сепсис, антибиотикотерапия, септический шок, возбудители инфекции.

Keywords: neonatal sepsis, newborns, early sepsis, late sepsis, antibiotic therapy, septic shock, infectious agents.

Основной текст.

В настоящее время не существует одного какого-либо универсального препарата или комбинации препаратов, которые можно было бы одинаково эффективно использовать у любого новорожденного с сепсисом. Существуют лишь рекомендуемые схемы выбора антибактериальных препаратов. Эффективной считается антибактериальная терапия, при проведении которой в течение 48 ч достигается стабилизация состояния больного или даже некоторое улучшение. Неэффективной является терапия, при проведении которой в течение 48 ч отмечается нарастание тяжести состояния и органной недостаточности. Это является основанием к переходу на альтернативную антибактериальную терапию.

Как правило, ранний неонатальный сепсис проявляется в течение первых 72 часов жизни. Исключением является неонатальный сепсис, вызванный *Streptococcus agalactiae*, который, хотя и имеет перинатальную этиологию, может возникать в течение первых 7 дней жизни. По данным Американской ассоциации неонатологов, этиологическими агентами в 62 % случаев раннего неонатального сепсиса являются грамположительные микроорганизмы, а в 43 % от общего числа идентифицированным микроорганизмом является *Streptococcus agalactiae*. Грамотрицательные микроорганизмы составляют 37 % этиологических возбудителей раннего неонатального сепсиса, из них 29 % приходится на кишечную палочку [0].

Наиболее часто используемым препаратом первой линии является бета-лактамный антибиотик (чаще всего ампициллин, флуклоксациллин или пенициллин) в сочетании с



аминогликозидом (чаще всего гентамицин). Однако наблюдается более широкое использование альтернатив, таких как ванкомицин и цефалоспорины, из-за повышенной лекарственной устойчивости наиболее распространенных патогенов (например, коагулазонегативных стафилококков). Рекомендации могут различаться из-за местной резистентности наиболее распространенных патогенов к антибиотикам или из-за того, что эмпирический режим должен охватывать распространенные, но мало вирулентные коагулазонегативные стафилококки. Ванкомицин следует рассматривать при подозрении на стафилококковую инфекцию. [0]

Устойчивость к антибиотикам является растущей проблемой, которая увеличивает заболеваемость, смертность и затраты, связанные с инфекциями во всем мире. Исследования показывают, что резистентность бактерий к антибиотикам возникает в первую очередь из-за избирательного воздействия, оказываемого использованием и чрезмерным использованием антибиотиков. Распространение резистентных к лекарственным препаратам микроорганизмов в больницах является общепризнанной проблемой, хотя новорожденные, поступившие извне, также могут быть носителями резистентных к лекарственным средствам патогенов. [0]

Чувствительность бактерий к антибиотику обычно возникает в результате вмешательства в пути, необходимые для роста и выживания организма. Внутренняя резистентность возникает, когда присущий организму генотип и/или фенотип делает антибиотик неэффективным. Энтерококки по своей природе устойчивы к цефалоспорином, поскольку пенициллин-связывающий белок не связывается с цефалоспоринами. Грамотрицательные микроорганизмы устойчивы к ванкомицину, поскольку большой размер молекулы препятствует проникновению через наружную липидную мембрану. Точно так же толстая грамположительная клеточная стенка придает внутреннюю устойчивость к аминогликозидам, замедляя проникновение во внутрицитоплазматический центр действия. Приобретенная устойчивость может возникать из-за негенетических механизмов (например, неделящиеся бактерии), хромосомной мутации или горизонтального приобретения через мобильные генетические элементы (например, транспозоны, плазмиды). Помимо естественной тенденции организмов приобретать резистентность, применение противомикробных препаратов оказывает селекционное давление для распространения резистентных штаммов [0]. Различные медицинские организации признали, что разумное использование антибиотиков необходимо для предотвращения распространения устойчивых к противомикробным препаратам микроорганизмов. [0] [0]

Чувствительность к антибиотикам возбудителей раннего сепсиса представлена в таблице №1

Бактерии	Чувствительность к ампициллину	Чувствительность к гентамицину	Чувствительность к цефалоспорином
СГБ [0] [0] [0] (35,8%)	100% восприимчивость	Внутренняя резистентность, но в сочетании с бета-лактамами аминогликозиды могут действовать синергически.	100% восприимчивость
Кишечная палочка [0] [0] [0] [0] (24,8%)	~ 22% восприимчивы	~90% восприимчивы Комбинированная терапия бета-	Сообщения о случаях сепсиса, вызванного E. coli, в отделениях



		лактамом при менингите	интенсивной терапии новорожденных после поездок матери в районы с высокой распространенностью и при сепсисе с поздним началом
Viridans стрептококки [0] [0] (18,9%)	Переменная восприимчивость; восприимчивость популяционного надзора 67%	Добавлен для синергизма при эндокардите, когда изолят имеет промежуточную устойчивость к пенициллину.	Большинство чувствительны (87% чувствительны к цефепиму)
<i>H. influenzae</i> [0] [0] (4,5%)	Сообщается о восприимчивости по всему миру ~ 82%	Чувствителен на исходном уровне, но не рекомендуется для окончательной терапии. Сообщалось о приобретенной резистентности при использовании.	Высокая чувствительность во всем мире (100% к цефтриаксону)
Золотистый стафилококк [18] [19] [20] (3,5%)	Большинство штаммов устойчивы из-за продукции бета-лактамаз.	Восприимчив на исходном уровне, но не рекомендуется из-за лучших альтернатив. Во всем мире сообщалось о переменном повышении резистентности.	Переменная восприимчивость
виды энтерококков. (3,1%)	<i>E. faecalis</i> наиболее чувствительна и чаще вызывает ЭОС. <i>E. faecium</i> в значительной степени устойчив	Обладает внутренней резистентностью, но синергически используется при эндокардите.	Внутренне устойчивый
Стрептококк группы D (1,4%), например, <i>S. bovis</i>	Универсально восприимчивый	Может использоваться для синергии	Восприимчивый



L. monocytogenes [21](1,3%)	Чувствительный, но бактериостатический	Внутриклеточная форма листерий защищена от гентамицина. Можно добавить для синергии	Внутренне устойчивый
Klebsiella pneumoniae [0] [0] (<1%) и другие энтеробактерии	Все восприимчивы	Восприимчив на исходном уровне. Описана приобретенная резистентность. Чувствительность к амикацину может сохраняться, несмотря на устойчивость к гентамицину.	Восприимчивый. БЛРС выделяют большинство цефалоспоринов, включая цефепим.
Streptococcus pneumoniae [0] (<1%) и другие ГПК	Повышение резистентности к пенициллину	Внутреннее сопротивление	Переменная восприимчивость

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Мониторинг заболеваемости и микробиологии перинатальных инфекций имеет решающее значение для выбора антибактериальной инфекционной и профилактической терапии. Цели антибиотикотерапии должны заключаться в достижении желаемого эффекта с минимальной токсичностью для ребенка. Исследования чувствительности антибиотиков и неонатально-специфические фармакокинетические исследования необходимы для более точного определения оптимальных профилактических и терапевтических режимов дозирования для профилактики и лечения перинатальных инфекций. [0]

Список литературы:

1. Procianoy RS, Silveira RC The challenges of neonatal sepsis management // J Pediatr. - 2020. - №1. - С. 80-86.
2. Korang SK, Safi S, Nava C, Greisen G, Gupta M, Lausten-Thomsen U, Jakobsen JC Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis // Cochrane Database Syst Rev. - 2021. - №5. - С. 12-14.
3. Korang SK, Safi S, Nava C, Greisen G, Gupta M, Lausten-Thomsen U, Jakobsen JC Antibiotic regimens for late-onset neonatal sepsis // Cochrane Database Syst Rev. - 2021. - №5. - С. 15-16
4. Le J, Nguyen T, Okamoto M, McKamy S, Lieberman JM Impact of empiric antibiotic use on development of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase bacteria in a neonatal intensive care unit // Pediatr Infect Dis J.. - 2008. - №4. - С. 314-318.
5. Centers of disease control and prevention: Threat report // 2013
6. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the society for healthcare epidemiology of america (SHEA), the infectious diseases society of america (IDSA), and the pediatric infectious diseases society (PIDS) // Infect Control Hosp Epidemiol.. - 2014. - №4. - С. 322-327.



7. Sendi P, Furitsch M, Mauerer S, et al Chromosomally and extrachromosomally mediated high-level gentamicin resistance in streptococcus agalactiae. // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2016. - №3. - С. 1702-1707.
8. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, // *Pediatrics.* - 2014. - №6. - С. 2016-2013.
9. Kimberlin W, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red book. committee on infectious diseases. american academy of pediatrics // *Pediatrics.* – 2018.
10. Oteo J, Cercenado E, Fernandez-Romero S, et al. Extended-spectrum-beta-lactamase-producing escherichia coli as a cause of pediatric infections: Report of a neonatal intensive care unit outbreak due to a CTX-M-14-producing strain. // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2016. - №1. - С. 54-58.
11. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis // *Pediatrics.* - 2014. - №6. - С. 2016-2013.
12. Hayat S, Berry N, Lewis A, Turton J, Matthes J An outbreak of ESBL-producing E. coli in a NICU.
13. Peretz A, Skuratovsky A, Khabra E, et al. Peripartum maternal transmission of extended-spectrum beta-lactamase organism to newborn infants. // *Diagn Microbiol Infect Dis.* - 2017. - №2. - С. 168–171.
14. Kimberlin W, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds // Red book. committee on infectious diseases. american academy of pediatrics.. - 2018
15. Diekema DJ, Beach ML, Pfaller MA, Jones RN, SENTRY Participants Group. Antimicrobial resistance in viridans group streptococci among patients with and without the diagnosis of cancer in the USA, canada and latin america // *Clin Microbiol Infect.* - 2014. - №3. - С. 152–157.
16. Kimberlin W, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds // Red book. committee on infectious diseases. american academy of pediatrics. - 2018
17. Tristram S, Jacobs MR, Appelbaum PC. Antimicrobial resistance in haemophilus influenzae // *Clin Microbiol Rev.* - 2012. - №2. - С. 368–389.
18. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis // *Pediatrics.* - 2016. - №6. - С. 2016-2013.
19. McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ, et al Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible staphylococcus aureus bloodstream infections among 122 hospitals. // *Clinical Infectious Diseases.* - 2019. - №3. - С. 361–367.
20. Schmitz FJ, Fluit AC, Gondolf M, et al The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 european hospitals // *J Antimicrob Chemother.* - 2007. - №2. - С. 253–259.
21. Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, Remington JS, Klein JO. Remington and klein's infectious diseases of the fetus and newborn infant // Elsevier. – 2016
22. Centers of disease control and prevention: Threat report. - 2015
23. Li X, Xu X, Yang X, et al Risk factors for infection and/or colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in the neonatal intensive care unit: A meta-analysis // *Int J Antimicrob Agents.* - 2018. - №5. - С. 622–628.
24. Centers of disease control and prevention: Threat report. – 2016
25. Mukhopadhyay S, Wade KC, Puopolo KM Drugs for the Prevention and Treatment of Sepsis in the Newborn. // *Clin Perinatol.* - 2019. - №2. - С. 327-347.

