

В исследуемой группе методом NGS выявлено 16 значимых патогенных герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у 25 пациенток (64%). В гене PALB2 у этих женщин значимые патогенные мутации не обнаружены. Чаще других встречалась мутация c.5266dupC BRCA1 – она была выявлена у 11 женщин (44%). Носительство патогенного аллеля c.658_659delGT BRCA2 подтверждено в 2 случаях (8%). Выявлены единичные случаи носительства мутаций BRCA1 c.5074+1G>A, BRCA2 I2627F, BRCA2 c.9018C>G. Из 9 женщин с BRCAwt (дикого типа) у 4 семейный онкоанамнез отягощен случаями колоректального рака, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы в 1 линии родства, что требует проведения дальнейшего генетического тестирования на наличие мутаций в других канцер-ассоциированных генах.

Выводы. Установлено, что носители герминальных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 среди пациенток с билатеральным РМЖ составляют 64%. Большинство из носителей имеют мутацию BRCA1c.5266dupC (69%), что существенно для выполнения обследования в короткие сроки при использовании метода ПЦР-РВ.

Литература

1. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 2. 2019 : NCCN Guidelines Insights [Electronic resource] / NCCN ; M. B. Daly [et al.]. – Mode of access: <https://www.coursehero.com/file/33087450/genetics-screeningpdf/> – Date of access: 02.09.2019.

2. Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons / E. R. Manahan [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2019. – Vol. 26, iss. 10. – P. 3025-3031. – doi: 10.1245/s10434-019-07549-8.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В НЕОНАТАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ УЗ «ГОКПЦ»

Сайковская В. Э.¹, Пальцева А. И.², Пономаренко С. М.¹, Сеница Л. Н.²

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

г. Гродно, Беларусь

УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»,

г. Гродно, Беларусь

Актуальность. В настоящее время подход к использованию антибиотикотерапии в неонатологии должен регламентироваться ее токсичностью и особенностями организма в период ранней постнатальной адаптации. Самая кардинальная черта организма новорожденного ребенка – постоянное изменение физиологических процессов, обусловленных интенсивным ростом, морфологическим и функциональным созреванием органов и систем. Гестационный и хронологический возраст детей оказывает огромное влияние на метаболизм и экскрецию антибактериальных средств. Кроме того, именно в неонатальном периоде идет становление кишечного биоценоза. Очевидно, что

назначение новорожденным детям антибиотиков оказывает непосредственное воздействие на индигенную микрофлору кишечника, способно грубо нарушить тонкие процессы становления нормального биоценоза с последующим формированием стойкого дисбактериоза и формированием вторичной лактазной недостаточности. Клинически это может проявиться постантибиотической диареей, в основе которой лежит энтероколит. Такое неблагоприятное воздействие на биоценоз желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) присуще большинству антибиотиков [1]. Все вышеперечисленные особенности новорожденного ребенка требуют строгого соблюдения принципов рациональной антибактериальной терапии [2]. Для снижения риска развития нежелательных осложнений и формирования микробной резистентности продолжительность терапии должна быть максимально оптимизирована [3, 4]. Если при проведении антибиотикотерапии все параметры учесть невозможно, необходима «терапия сопровождения», суть которой состоит в смягчении и нивелировке общих воздействий антибиотиков на ЖКТ ребенка. С другой стороны, интенсивное развитие и внедрение в практику современных достижений микробиологии показало, что новорожденные дети отличаются особенностями этиологической структуры инфекционных болезней.

Цель – оптимизировать тактику антибактериальной терапии детям в отделении новорождённых в соответствии с их клиническим состоянием, нозологической формой заболевания, микробным пейзажем в отделении и антимикробным спектром активности препаратов в отношении предполагаемого возбудителя.

Материалы и методы. Под нашим клиническим наблюдением в отделении новорождённых обсервационном находилось 694 новорождённых, родившихся в УЗ «ГОКПЦ» в 2020 г. При клинико-лабораторном и инструментальном (при необходимости) обследовании верифицированы диагнозы инфекционно-воспалительных заболеваний у 38,0% новорождённых. Изучены результаты бактериологических исследований, проведенных в отделении новорождённых обсервационном. Нами проанализированы результаты посевов из 5 локусов 369 новорожденных. Взятие материала осуществляли после рождения в течение 10 минут однократно. Комменсалами считали все выделенные микроорганизмы, а процесс как «колонизация».

Результаты. Проведенный анализ результатов бактериологических исследований установил, что в отделении наиболее распространенный возбудитель – стафилококки – 161 изолят (41,74%). Видовой состав стафилококков был представлен в основном *Staphylococcus haemolyticus* (62 изолята – 16,06%), *Staphylococcus epidermidis* (60 – 15,5%), *Staphylococcus hominis* ss. *hominis* (18 – 4,66%). *Staphylococcus aureus* ss. *aureus* выявлен в единичных случаях – 2,3%. На втором месте по колонизации были энтеробактерии – 135 изолятов (34,9%): *Escherichia coli* – 97 (25,1%), *Enterococcus faecalis* – 25 (6,5%), *Enterococcus faecium* – 11 (2,8%), по 1 изоляту – *Enterobacter cloacae*, *Escherichia hermannii* (0,3%). Другими значимыми микроорганизмами в микробном пейзаже неонатальных отделений

были стрептококки – 31 изолят (8,0%), наиболее частый из которых – *Streptococcus mitis* – 20 изолятов (5,1%).

Высокая чувствительность всех микроорганизмов, выделенных от пациентов, сохранялась к «простым» антибиотикам: ампициллин – 77,8%, оксациллин – до 75,0%, а к их защищенным формам – 60-100% (амоксиклав-клавуланат, ампициллин-сульбактам). Традиционно используемые в качестве второго антибиотика амикацин, гентамицин показывали также хорошую антибактериальную чувствительность (82,4% – амикацин, 86,4% – гентамицин). Популярны цефалоспорины II-III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефуроксим, цефазолин) показывали только в 60,0% случаев чувствительность к выделенным микроорганизмам и лишь цефтазидим – до 90,0%, цефепим – 83,3%.

Инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) у новорождённых не имеют, как правило, патогномичных признаков, отсутствует возможность быстрого микробиологического обследования, а решение о начале антибиотикотерапии следует принимать незамедлительно.

На основании личного клинического опыта наблюдения за больными новорожденными, анализа литературных данных и с учетом распространенности возбудителя в отделении и его чувствительности нами разработан клинический протокол по антибиотикотерапии:

1. Анализ факторов риска материнского анамнеза:

- антибактериальная терапия у матери непосредственно перед родами или в родах;
- длительный безводный период (более 18 часов);
- повышение температуры в родах до 38°C и выше на протяжении 2 часов;
- повышение СРБ;
- лейкоцитоз свыше $15 \times 10^9/\text{л}$;
- признаки хориоамнионита;
- выделение у матери стрептококка группы В.

2. Анализ клинко-лабораторных признаков течения инфекционного процесса у новорождённого ребёнка:

- температура тела менее 36°C или гипертермия свыше 38,5°C;
- брадикардия;
- тахикардия (ЧСС среднее 180 уд/мин);
- артериальная гипотензия (среднее давление менее 50 мм рт. ст.);
- «мраморность» кожных покровов;
- централизация кровообращения с нарушением перфузии кожи (симптом «белого пятна» более 3 секунд);
- респираторные нарушения: эпизоды апноэ, тахипноэ, нарастание потребности в кислороде;

- снижение диуреза;
- сероватый колорит кожных покровов, петехиальная сыпь, рано возникшая желтуха;
- вздутие живота, ослабление или отсутствие перистальтики при аускультации, гепато-, спленомегалия, вялость, гипотония, гиперестезия.

Лабораторные признаки:

- лейкопения (менее $5 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз, нейтрофильный индекс более 0,25, токсическая зернистость нейтрофилов, тромбоцитопения, повышение уровня СРБ и прокальцитонина, метаболический ацидоз, эпизоды интолерантности к глюкозе, воспалительные изменения в анализе мочи.

В неонатальной практике редко удастся точно установить этиологию заболевания, что не позволяет использовать препараты с узким спектром антимикробного действия, хотя такая терапия наиболее эффективна и экономична. Выбор лекарственного средства в отделении проводился с учетом состояния новорожденного, анамнеза матери и микробного пейзажа в отделении.

3. Если ребенку не противопоказана энтеральная нагрузка, назначается исключительно орофарингеальное введение молозивного молока, даже если ребенок находится в палате интенсивного наблюдения.

4. При локализованных формах ИВЗ антибиотики назначаются per os.

5. При клинической картине, требующей парентерального введения, или при отсутствии эффекта в течение 48 ч, после предварительного обезболивания 1-2 мл 20% раствора глюкозы под язык, проводится катетеризация периферической вены. Внутривенное введение антибактериального средства строго обосновывается. Внутримышечное введение максимально ограничено.

6. Выбор эмпирической антибиотикотерапии основывается на ретроспективном анализе результатов бактериологического мониторинга, проводимого в отделении, и определении возбудителя в таких локусах, как зев, пупочная ранка, наружный слуховой проход.

7. Через 48 ч (на третьи сутки жизни) после начала антибиотикотерапии выполняли контроль клинического анализа крови и маркеров воспаления с целью решения вопроса об эффективности, необходимости коррекции и возможной отмене проводимой антибиотикотерапии.

8. При оценке терапии опирались на результат клинико-лабораторного обследования ребенка, инструкцию по применению препарата и клинические рекомендации ВОЗ.

9. Спустя 48 ч после старта антибиотикотерапии принимали решение о возможном переходе на парентеральную или пероральную форму препарата с учетом клинического состояния пациента, или проводили деэскалацию антибиотикотерапии после идентификации возбудителя и получения информации об особенностях его чувствительности.

10. Вопрос о продолжении антибиотикотерапии решали после проведения клинико-лабораторного обследования с контролем уровня маркеров

воспаления. При нормализации уровней маркеров воспаления и клинического анализа крови антибиотикотерапию отменяли.

В повседневной клинической практике продолжительность курса антибиотикотерапии в отделении не превышала 5-7 дней. Препаратами первого выбора в отделении были: полусинтетические пенициллины, аминогликозиды, крайне редко – цефалоспорины II поколения.

Для профилактики дисбактериоза назначался курс пробиотиков (бифидумбактерин, линекс, биогай, энтерожермина) как во время антибиотикотерапии, так и после ее отмены.

Согласно литературным данным, в 51,0% случаев антибиотики в неонатологии применяются с профилактической целью. С использованием данного алгоритма в отделении новорождённых с профилактической целью антибиотикотерапия новорождённым не проводилась. Частота назначения антибиотикотерапии в отделении сократилась с 42% в 2018 г. до 21% в 2020 г. Продолжительность курса антибиотикотерапии сократилась на 24% в 2020 г. Клинически выраженного дисбактериоза у новорождённых не выявлено. Все новорождённые в удовлетворительном состоянии на грудном вскармливании выписаны домой.

Выводы:

1. При назначении антибиотикотерапии новорождённым необходимо учитывать клиническую форму заболевания, тяжесть состояния, особенности микробного пейзажа отделения и его чувствительность к антибактериальным препаратам.

2. Применение данного алгоритма антибиотикотерапии способствовало снижению частоты применения антибиотиков у новорождённых, ее продолжительности и снижению экономической стоимости лечения.

Литература

1. Самсыгина, Г. А. Антибиотикотерапия в неонатологии / Г. А. Самсыгина // Педиатрическая фармакология. – 2003. – № 1. – С. 66-70.
2. Зубков, В. Антибактериальная терапия в неонатальной практике / В. Зубков, И. Рюмина, В. Шухов // Врач. – 2011. – № 13.
3. Кушнарева, М. В. Антибактериальная терапия в период новорожденности / М. В. Кушнарева, И. И. Рюмина, Х. М. Мархулия // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 5. – С. 12-20.
4. Обнаружение генетических маркеров резистентности к β -лактамам антибиотикам у грамотрицательных микроорганизмов с помощью ПЦР-диагностики / Е. С. Лисицына [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2015. – № 60 (9-10). – С. 17-22.