

ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ.

¹Столбова М.В., ²Алданыязов А.С., ³Макенова А.К..

¹ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет МЗ РФ, Оренбург,
e-mail: stolbovam@yandex.ru

²ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет МЗ РФ, Оренбург,
e-mail: amanzhanaldanyazov@yandex.ru

³ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет МЗ РФ, Оренбург,
e-mail: avonekam@yandex.ru

В статье описан клинический случай госпитальной пневмонии у беременной пациентки с сочетанными травмами, что создает сложные задачи для диагностики и терапии. Цель исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности антибактериальной терапии, адаптированной для беременных женщин в условиях сложного клинического течения. Основное внимание уделено выбору антибактериальных препаратов с учетом физиологических изменений организма беременной, фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств, а также профиля резистентности возбудителей. Исследование опиралось на методы микробиологического анализа, клинического наблюдения и мониторинга состояния пациентки, включая оценку биохимических параметров и контроль возможных побочных эффектов. Подбор антибактериальных препаратов проводился с целью достижения максимальной эффективности при минимизации риска для плода. В результате комбинированной терапии с индивидуально подобранными дозировками и схемами применения антибиотиков было достигнуто значительное улучшение клинического состояния пациентки, предотвращены осложнения и снижена угроза для здоровья плода. В обсуждении подчеркивается необходимость междисциплинарного подхода, обеспечивающего учет всех факторов, включая безопасность терапии, возможные лекарственные взаимодействия и особенности метаболизма беременной. Заключение акцентирует внимание на значимости рационального выбора антибактериальной терапии и индивидуализации лечения для достижения оптимального терапевтического результата при госпитальной пневмонии у беременных.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, антибактериальная терапия, беременность, антибактериальные препараты, внутрибольничная пневмония.

FEATURES OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN PREGNANT WOMEN ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE.

Stolbova M.V., Aldanyazov A.S., Makenova A.K..

*Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg,
Russia (460014, Orenburg, Sovetskaya str., building No. 6) office@orgma.ru*

The article describes a clinical case of hospital-acquired pneumonia in a pregnant patient with combined injuries, which presents complex challenges for diagnosis and therapy. The aim of the study was to assess the effectiveness and safety of antibacterial therapy adapted for pregnant women in the context of complicated clinical progression. The focus was on the selection of antibacterial agents considering the physiological changes in the pregnant body, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs, as well as the resistance profile of the pathogens. The study relied on microbiological analysis methods, clinical observation, and patient monitoring, including the evaluation of biochemical parameters and the control of potential side effects. The selection of antibacterial agents was aimed at achieving maximum efficacy while minimizing the risk to the fetus. As a result of combined therapy with individually adjusted dosages and treatment regimens, a significant improvement in the patient's clinical condition was achieved, complications were prevented, and

the threat to the fetus's health was reduced. The discussion emphasizes the need for an interdisciplinary approach that accounts for all factors, including therapy safety, potential drug interactions, and the specifics of maternal metabolism. The conclusion highlights the importance of rational antibacterial therapy selection and the individualization of treatment to achieve the optimal therapeutic outcome in cases of hospital-acquired pneumonia in pregnant women.

Keywords: hospital-acquired pneumonia, antibacterial therapy, pregnancy, antibacterial drugs, nosocomial pneumonia.

Введение: В последнее десятилетие наблюдается тенденция к повышению риска развития антибиотикорезистентности у патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Это существенно затрудняет выбор этиотропной терапии у пациентов. Однако ситуация с лечением еще больше усложняется при сопутствующей беременности, что подчас ставит в тупик даже опытного специалиста. В статье представлены основные изменения в организме беременных, которые могут существенно влиять на распределение лекарственных средств (ЛС).

Цель исследования: комплексная оценка и анализ эффективности персонализированной антимикробной терапии у беременной пациентки с нозокомиальной пневмонией, вызванной полирезистентным штаммом *Acinetobacter baumannii*, в условиях множественных травм и термоингаляционного повреждения.

Материалы и методы: Анализ истории болезни и литературных источников, в том числе структурный анализ современных данных о выборе, подборе антибиотикотерапии у беременных на конкретном клиническом случае.

Результаты исследования и их обсуждение: По данным исследований, частота назначения антимикробных препаратов беременным женщинам составляет 12,3%. Большинство антибактериальных препаратов имеют низкую молекулярную массу и легко проникают через плаценту, создавая терапевтические концентрации в крови плода, сопоставимые с концентрацией препарата у матери. Вопрос безопасности воздействия антибиотиков разных групп на плод исследован не окончательно. Общепринятым является подразделение антимикробных препаратов по степени их безопасности для плода в соответствии с классификацией Американского управления по контролю за безопасностью продуктов и лекарств (FDA).

Наиболее часто в виду их отсутствие тератогенных, эмбрио- и фетотоксических эффектов предпочтения отдают пенициллинам. При этом пенициллины, особенно полусинтетические, хорошо проникают через плаценту и в ткани плода. При введении в терапевтической концентрации не оказывают токсического воздействия на плод. Количество пенициллинов в околоплодных водах нарастает медленнее, чем в крови матери и плода, но удерживается на

более длительный срок в терапевтически активной концентрации. Пенициллины относятся к категории «В» по классификации FDA. [6]

Комбинация амоксициллина и клавулановой кислоты, так же как сам амоксициллин, хорошо проникает через плаценту и создает в тканях плода высокие концентрации. Данные о повреждающих действиях этого антибиотика и его комбинации с клавулановой кислотой отсутствуют.

Тазоцин является комбинированным антибиотиком широкого спектра действия, устойчивым к действию β -лактамаз, содержащий пиперациллин и тазобактам. Пиперациллин легко проходит через плаценту: через 30 мин после введения антибиотика матери он определяется в тканях плода в терапевтически активной концентрации. Антибиотик проходит и в амниотическую жидкость, где его уровень достигает минимальной подавляющей концентрации. [3]

Цефалоспорины, так же относятся к категории «В» по классификации FDA и считаются антибиотиками выбора для лечения беременных при отсутствии эффекта от пенициллинов или в комбинации с ними. Концентрация цефалоспоринов в сыворотке крови беременных ниже, чем у небеременных женщин, получающих эквивалентные дозы этих антимикробных препаратов. Цефалоспорины так же способны проникать через плаценту. Степень трансплацентарного перехода цефалоспоринов в значительной мере определяется сроком беременности: в первые месяцы она невысока и возрастает к концу беременности. Эта закономерность относится к цефалоспорином разных поколений. Так, например, степень трансплацентарного перехода цефтазидима у женщин в III триместре возрастает почти в 3 раза. При введении беременным терапевтических доз цефалоспоринов в крови плода, в околоплодных водах создается концентрация препаратов, которая выше минимально подавляющей для возбудителей внутриутробной инфекции. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об отсутствии тератогенных и эмбриотоксических свойств у цефалоспоринов I и II, а также у некоторых препаратов III поколения. [7]

Безопасность цефуроксима по имеющимся данным не приводит к увеличению частоты развития аномалий развития, а также не повышает риск рождения недоношенного или нежизнеспособного ребенка. Частота развития аномалий отличается для разных цефалоспоринов. Она максимальная в случае применения цефтриаксона (6,7%) и цефаклора (5,6%) и минимальная при использовании цефуроксима (2,1%). [5]

Карбапенемы являются антибиотиками резерва, применение которых должно ограничиваться жизнеугрожающими состояниями. Небольшой молекулярный вес карбапенемов таких как имипенем, меропенем позволяет накапливаться в амниотической жидкости, и их концентрация в ней выше таковой в сыворотке крови матери на 47%. Эту особенность следует учитывать при повторном введении антибиотиков. При отсутствии достаточных данных и опыта использования, меропенем, по классификации FDA относится к категории «В», и его использование считается безопасным с 28-й недели гестационного возраста, фетальный риск в более ранний период не известен. Имипенем относится к категории «С» по классификации FDA. [4]

Данные о безопасности использования метронидазола у беременных носят противоречивый характер. С одной стороны, выявлено канцерогенное действие метронидазола у крыс и других грызунов, с другой стороны, 40 летний опыт применения в клинике не выявил подобных эффектов у человека. В эпидемиологических исследованиях последних лет не было выявлено достоверного повышения риска возникновения аномалий развития или любых других нежелательных воздействий на плод. Препарат быстро проходит через плаценту и создает в крови плода концентрации, приближающиеся к уровню в крови матери. В амниотической жидкости его содержание также сравнительно высокое (50-75% от уровня в крови плода). В настоящее время акушеры воздерживаются применять препарат внутрь и парентерально в I триместре беременности. [1]

Фосфомицин - антибиотик широкого спектра действия. Производное фосфоновой кислоты. Оказывает сильное и быстро наступающее бактерицидное действие. Воздействие фосфомицина при беременности в первом триместре не было связано с повышенным риском серьезных врожденных аномалий по сравнению с воздействием других АБ. [2]

Основные физиологические изменения в период беременности влияющие, на фармакокинетику лекарственных средств:

- 1)увеличение массы тела преимущественно за счет жировой ткани, что также способствует кумуляции липофильных ЛС;
- 2)увеличение объема воды и натрия путем снижения чувствительности почек к альдостерону;
- 3)усиление гломерулярной фильтрации и, как следствие, усиление почечной экскреции;
- 4)снижение концентрации альбуминов в плазме крови.

Таким образом результатом данных физиологических изменений является снижение концентрации ЛС в крови и тканях.

Самым опасным периодом для развития грубых пороков является 3–10-я неделя внутриутробного развития, что требует особенно тщательно подхода к назначению антибактериальных препаратов. На поздних сроках беременности органы плода в основном сформированы, поэтому ЛС уже не могут вызвать больших анатомических дефектов. Повреждение может проявиться в недоношенности, повреждении тканей, заторможенной или нарушенной функции органа или поведенческой реакции. [8]

Наиболее эффективным способом изучения тератогенного действия лекарственных препаратов являются исследования типа «случай–контроль». Их отличительной чертой является отслеживание случаев врожденных аномалий или других неблагоприятных эффектов на плод с последующим анализом, что и демонстрирует данный клинический случай.

Пациентка 1991 г.р., вторая беременность 18 недель с сопутствующей анемией беременности средней степени тяжести. Из анамнеза заболевания в ходе проведения праздничного мероприятия по поводу нового года произошло самовозгорание. Во время эвакуации пациентка прыгнула с высоты 2-го этажа в результате чего получила закрытый перелом лонно-седалищной кости справа, нижней трети диафиза костей правой голени со смещением отломков, закрытый перелом левой пяточной кости со смещением отломков с последующим проведенным от 12.01.23 остеосинтезом. Также в ходе эвакуации была получена термоингаляционная травма (ТИТ) с поражением верхних и нижних дыхательных путей с отравлением продуктами горения.

С момента поступления 1.01.23 пациентка переведена на ИВЛ с последующим бронхоскопическим исследованием, подтверждающим ТИТ от 2.01.23 с сопутствующей переинтубацией и санацией верхних дыхательных путей. С дальнейшим наложением трахеостомы от 04.01.23 в связи с необходимой длительной респираторной поддержкой.

При посеве мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам 10.01.23 г. Выделены микроорганизмы: *Acinetobacter baumannii* с полирезистентной устойчивостью, от 11.01.23 наблюдались признаки двухсторонней полисегментарной пневмонии на компьютерной томографии (КТ).

Факторы риска развития инфекции *Acinetobacter baumannii*:

- 1) длительное использование инвазивных методов лечения и мониторинга (ИВЛ более 3 дней с последующей трахеостомией и катетеризацией мочевого пузыря);

2) продолжительное нахождение в стационаре и/или отделении реанимации и интенсивной терапии, так и предшествующие госпитализации (нахождение в ОРИТ повышает риск инфекции в 5 раз);

3) предшествующая физиологическая иммуносупрессия, обусловленная беременностью;

4) наличие термоингаляционной травмы с выраженным ранним лейкоцитозом от 17.01, который обусловлен вкладом в интоксикацию отравлением продуктами горения. Ранняя лимфопения при термоингаляционной травме служит проявлением устойчивого вторичного иммунодефицита) - таблица 1.

Данные биохимических изменений, обусловленные комбинированной травмой, основным заболеванием и проводимой терапии представлены в таблице 2.

Начальная терапия: в/в Кларуктам (Цефотаксим+Сульбактам) 1г 2р/д + Метронидазол 100 мл 2р/д; далее в/в Фосфомицин 10.01.23-30.01.23 в дозе 2г 2р/д, 10.01.23-26.01.23 Тазоцин (Пиперациллин+Тазобактам) в/в – 4,5 г 4 р/д.

В связи с неэффективностью проводимой терапии (сохраняющийся лейкоцитоз, высокая СОЭ, субфебрильная лихорадка), произведена замена АМП: Меропенем 1г 3 раза в сутки с 26.01.23-03.02.23 с переходом на Максиктам 2г 2 раза в сутки в/м 03.02-09.02.23г.

В ходе проводимого лечения наблюдалась положительная динамика. Устойчивая сатурация 99% без сопутствующей респираторной поддержки. Нормализация температуры тела до 36,6С. С дальнейшей выпиской пациентки и долечивание по месту жительства 9.02.23. На сроке 36 недель в 6.06.23 у пациентки произошли преждевременные роды. Родился ребенок в удовлетворительном состоянии с ЧСС 150 ударов в минуту, ЧДД 48уд/мин.

Выводы:

Рациональное и эффективное использование антибиотиков во время беременности возможно при соблюдении следующих условий:

1. Применять лекарственные средства (ЛС), безопасность которых для беременных подтверждена категорией В по классификации FDA. Это подразумевает наличие данных, доказывающих, что препарат не представляет значимого риска для плода на животных моделях и ограниченные данные о безопасности для человека.
2. Использовать только те ЛС, чьи пути метаболизма хорошо изучены и предсказуемы. Это позволит минимизировать вероятность неожиданного влияния метаболитов на плод и снизить риски токсичности.

3. Учитывать срок беременности при назначении антибиотиков. На ранних сроках (до 5 месяцев), когда эмбриогенез еще не завершен, необходимо особенно тщательно подходить к выбору препаратов, чтобы избежать риска негативного воздействия на развитие органов и систем плода.
4. На протяжении всего курса лечения обязательным является тщательный контроль состояния матери и плода, включая постнатальное наблюдение за новорожденным. Это позволяет своевременно выявить возможные побочные эффекты и отклонения в развитии плода.

Список литературы:

1. Белобородов В. Б., Голощاپов О. В., Гусаров В. Г. и др. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2022. - Т. 19, № 2. - С. 86-87. doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114.
2. Беневент Дж., Араужо М., Бо А.Б., Сикард Д., Соммет А., Юро-Деларю С, Лакруа I, Дамаз-Мишель С. Воздействие фосфомицина при беременности в первом триместре и риск серьезных врожденных аномалий: сравнительное исследование в базе данных EFEMERIS. Инфекция. 2023 Февраль; 51(1): 137-146. doi: 10.1007/s15010-022-01861-4. Epub 2022, 11 июня. PMID: 35689790.
3. Гомон Юлия Михайловна Пиперациллин-тазобактам: перспективы использования в реальной клинической практике // MyRWD. 2023. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/piperatsillin-tazobaktam-perspektivy-ispolzovaniya-v-realnoy-klinicheskoy-praktike> (дата обращения: 12.03.2024).
4. Рачина С.А., Федина Л.В., Сухорукова М.В., Сычев И.Н., Ларин Е.С., Алхлавов А.А. Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии у взрослых: от рекомендаций к реальной практике // Терапевтический архив. - 2023. - Т. 95. - №11. - С. 996-1003. doi: 10.26442/00403660.2023.11.202467
5. Чилова Р.Я., Ищенко А.И., Рафальский В.В., Особенности применения антимикробных препаратов при беременности // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия, 2005. Том 7, №1, С. 77-91.
6. Ших, Е. В. Фармакотерапия во время беременности / под ред. Е. В. Ших - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 208 с. - 208 с. - ISBN 978-5-9704-5573-9. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" [сайт]. - URL :

<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970455739.html> (дата обращения: 12.03.2024). - Режим доступа : по подписке.

7. Яковлев Сергей Владимирович, Суворова Маргарита Петровна, Быков Андрей Олегович ЦЕФЕПИМ/СУЛЬБАКТАМ - НОВЫЙ ИННОВАЦИОННЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ АНТИБИОТИК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЁЛЫХ ИНФЕКЦИЙ В СТАЦИОНАРЕ И РЕАЛИЗАЦИИ КАРБАПЕНЕМ-ЗАМЕЩАЮЩЕЙ СТРАТЕГИИ СДЕРЖИВАНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ // Антибиотики и химиотерапия. 2021. №3-4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsefepim-sulbaktam-novyy-innovatsionnyy-otechestvennyy-antibiotik-dlya-lecheniya-tyazhyolyh-infektsiy-v-statsionare-i-realizatsii> (дата обращения: 04.08.2024).
8. "Pneumonia in pregnancy: a review of the literature" (Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2020, vol. 33, № 10) "Antibiotic therapy for pneumonia in pregnant women: a systematic review" (BMC Pregnancy and Childbirth, 2020, vol. 20, № 1) "Pregnancy-related pneumonia: a case series and review of the literature" (Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 2019, vol. 2019, Article ID 5274639)

Таблицы:

Таблица 1

Результаты ОАК

Показатель ↑↓	Референсные значения/ единицы измерения	17.01. 2023	18.01. 2023	19.01. 2023	20.01. 2023	24.01. 2023	30.01. 2023	7.02. 2023
СОЭ	2-15 мм/час					Отсут	52 ↑	42 ↑
WBC(Лейкоциты)	4-9 10 ⁹ /л	8.49	8.8	10.2 ↑	6.32	6.88	8.46	9.36 ↑
RBC(Эритроциты)	3.9-4.7 10 ¹² /л	2.71↓	2.61 ↓	2.88	2.65 ↓	2.9 ↓	3.11↓	3.2 ↓
HGB(Гемоглобин)	120-140 г/л	76	74 ↓	80 ↓	74 ↓	82 ↓	89 ↓	94 ↓
HCT(Гематокрит)	36-42 %	23↓	22.7 ↓	24.8 ↓	23.1↓	25.7	28.4↓	28.8 ↓

PLT(Тромбоциты)	180-320 10 ⁹ /л	187	173 ↓	194	185	246	273	191
Neu#(Нейтроф)	2-5.5 10 ⁹ /л	7.31 ↑	7.08 ↑		4.78	4.55	4.98	5.3
Lym#(Лимфоц)	1.2-3 10 ⁹ /л	0.86 ↓	1.43		1.18 ↓	1.7	2.76	3.34 ↑
Mon#(Моноц.)	0.09-0.6 10 ⁹ /л	0.3	0.25		0.27	0.47	0.56	0.6
EO#(Эозиноф.)	0.02-0.3 10 ⁹ /л	0	0.02		0.08	0.13	0.11	0.09
Bas#(Базоф.)	0-0.06 10 ⁹ /л	0.02	0.02		0.01	0.07	0.05	0.03

Заключение: Гипохромная анемия средней степени тяжести. Отмечается относительный лимфоцитоз 19.01 и 7.02 . Абсолютный лейкоцитоз с 17.01-20.01.

Таблица 2

Результаты биохимического анализа крови

Показатель ↑↓	Референтные значения/Единицы	17.01.23	19.01.23	20.01.23	21.01.23	22.01.23	23.01.23	24.01.23	30.01.23
АЛаТ	0-50 Ед/л	45.6	57 ↑	82 ↑	105 ↑	104 ↑	135 ↑	178 ↑	86.7 ↑
АСаТ	0-50 Ед/л	91 ↑	57 ↑	126 ↑	136 ↑	133 ↑	175 ↑	213 ↑	96.3 ↑
Глюкоза	4.1-5.9 ммоль/л	5.93 ↑	6.6 ↑	16.9 ↑	5.3	4.6	4.1	4.5	4.8
Креатинин	58-110 мкмоль/л	53.3 ↓	68	60	54 ↓	57 ↓	51 ↓	58	62.8
Общий белок	66-83 г/л	47.2 ↓	61 ↓	32 ↓↓	58 ↓	-	34 ↓↓	59 ↓	57.3 ↓

Заключение: 17.01 по 20.01 транзиторная умеренная гиперферментемия (с ростом показателей не более, чем в 3 раза; гипоальбуминемия, несмотря на проводимую заместительную терапию).