

УДК: 616.35-002.4-089+615.35

DOI: 10.55359/2782-3296.2023.58.37.008

РЕЖИМ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕКРОТИЧЕСКОГО ЭНТЕРОКОЛИТА. СТАТИСТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Чорноус Д.В., Борисова Я.В.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, РФ

Резюме. Проведен анализ пяти исследований с участием 375 младенцев. Антибиотикотерапия НЭК эмпирически охватывает анаэробные и грамотрицательные бактерии. Определено четыре основных схемы антибиотикотерапии, три из которых с комбинацией ампициллин + гентамицин (или аналог) с добавлением 1) клиндамицина 2) метронидазола или 3) энтерального введения гентамицина. В одном исследовании применяли цефотаксим + ванкомицин. Наиболее распространенным описанным режимом является внутривенное введение ампициллина и гентамицина в сочетании с метронидазолом в течение 10-14 дней. В нескольких обзорах были предприняты попытки резюмировать наиболее распространенные используемые комбинации лечения, но без сравнения их эффективности. Редкость и гетерогенность заболевания затрудняют или даже делают невозможным проведение клинических рандомизированных исследований для получения достоверных результатов. Не было найдено достаточных доказательств для каких-либо рекомендаций по выбору антибиотиков, пути введения или продолжительности лечения у детей раннего возраста, получавших лечение по поводу НЭК со II и III стадиями.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, антибиотики, операция

THE REGIMEN OF ANTIBIOTIC THERAPY IN THE MEDICAL AND SURGICAL TREATMENT OF NECROTIC ENTEROCOLITIS. STATISTICAL OVERVIEW

Chornous D.V., Borisova Ya.V.

State Educational Institution of Higher Professional Education «Donetsk National Medical University named after M. Gorky», Donetsk, RF

Summary. The analysis of five studies involving 375 infants was carried out. Antibiotic therapy of NEC empirically covers anaerobic and gram-negative bacteria. Four main regimens of antibiotic therapy have been identified, three of which are with a combination of ampicillin + gentamicin (or an analog) with the addition of 1) clindamycin 2) metronidazole or 3) enteral administration of gentamicin. In one study, cefotaxime + vancomycin was used. The most common described regimen is intravenous administration of ampicillin and gentamicin in combination with metronidazole for 10-14 days. Several reviews have attempted to summarize the most common treatment combinations used, but without comparing their effectiveness. The rarity and heterogeneity of the disease make it difficult or even impossible to conduct clinical randomized trials to obtain reliable results. No sufficient evidence was found for any recommendations on the choice of antibiotics, route of administration or duration of treatment in young children treated for NEC with stages II and III.

Keywords: necrotizing enterocolitis, antibiotics, surgery

АКТУАЛЬНОСТЬ

Некротизирующий энтероколит (Р77) - тяжелое заболевание периода новорожденности, которое представляет собой воспаление кишечной стенки с последующим её некрозом. Частота выявления в среднем 1–5:1000 живорожденных детей, среди них 80-90% составляют недоношенные дети и дети с низкой массой тела при рождении (менее 2500 г) [1]. До 7% пациентов с массой тела при рождении от 500 до 1500 г и менее 32 недель гестации переносят НЭК [1,2]. Хирургические стадии НЭК встречаются в среднем у 50% заболевших детей [1,3]. Уровень смертности широко варьирует от 20 до 30%, в группе детей, перенесших хирургическое вмешательство - до 50% [4]. Медикаментозное лечение состоит из антибиотиков и прекращения энтерального питания. Причина – незрелость желудочно-кишечного тракта и врожденной иммунной системы. В тяжелых случаях (стадия III) может потребоваться хирургическое вмешательство. Показанием для послеоперационной антибиотикотерапии является необходимость предотвращения развития инфекций в области хирургического вмешательства и рецидива НЭК. Основная цель настоящего исследования состояла в том, чтобы выяснить, какой режим антибиотикотерапии является наиболее эффективным для детей с НЭК, чтобы избежать прогрессирования заболевания. Вторичной целью было выявить влияние режимов антибиотикотерапии у детей, перенесших операцию, по оценке необходимости повторной операции или летального исхода.

ЦЕЛЬ

Определить лучшую комбинацию препаратов антибактериальной терапии для предотвращения прогрессирования некротического энтероколита (НЭК) у новорожденных, оперированных и не оперированных по поводу НЭК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Статистический обзор отечественной и зарубежной литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе рандомизированного клинического исследования уровень смертности в группе вмешательства варьировал от 10 до 20% и 18-20% в контрольной группе без существенных различий. Значения для хирургического вмешательства составили 10–30% и 18–40% соответственно, и не имели существенной разницы. В трех когортных исследованиях уровень смертности варьировал от 0 до 15% в группе вмешательства и 10-32% в контрольной группе. Значения для операции составили 15-71% и 8-33% соответственно. Единственная обнаруженная существенная разница заключалась в частоте операций в исследовании Вермейлена (Vermeulen) с самым низким показателем в группе, получавшей метронидазол, но разницы в показателях смертности не было. В исследовании Люо состояние 17 из 143 младенцев ухудшилось от II до III стадии. Одиннадцать из них получали метронидазол, а 6 — нет. Уровень смертности был ниже в группе, получавшей метронидазол, но разницы не была статистически значимой. В двух исследованиях было указано количество смертей при НЭК III стадии. Vermeulen и др. сообщили о 5 из 30 смертей в группе вмешательства (метронидазол) по сравнению с 4/4 смертей в контрольной группе. В исследовании Luo et al. 1/11 детей, получавших метронидазол, умерли по сравнению с 2/6 детей, не получавших метронидазол.

Другие последствия вмешательства:

В исследовании Faix et al. не было существенной разницы в частоте некроза кишечника (перфорации и гангрены) между двумя группами (ампициллин + гентамицин по сравнению с ампициллин + гентамицин + клиндамицин). Hansen et al. не выявило существенных различий в отношении перфорации, стриктур или смерти между двумя группами режимов (ампициллин + гентамицин против ампициллина + гентамицин + пероральный гентамицин).

В исследовании Scheifele et al. дети с массой тела при рождении > 2200 г имели лучшие исходы независимо от лечения. Ни

один ребенок в этой группе не умер, но риск хирургического вмешательства был таким же, как и у детей с массой тела при рождении менее 2200 г. Для группы детей с МТ <2200 г в группе, получавшей стандартное лечение (ампициллин и гентамицин), был достоверно выше риск ($p = 0,004$) хирургического вмешательства, перитонита, стриктур, но не повторного НЭК (4/34 младенцев, $p = 0,07$ по сравнению с вмешательством с цефотаксимом и ванкомицином. Ни один ребенок <2200 г, получавший цефотаксим/ванкомицин, не умер по сравнению с 5/38 в контрольной группе ($p = 0,048$).

АНАЛИЗ ДАННЫХ

В 5 исследованиях сообщалось о 4 различных схемах лечения. Хотя было выявлено несколько статистически значимых различий, и в двух исследованиях показали тенденцию к положительному эффекту от добавления к схеме метронидазола, нельзя продемонстрировать последовательных результатов, чтобы рекомендовать ни тип антибиотика, ни способ введения, ни продолжительность лечения. Информация о вторичном исходе — смерти и рецидивах НЭК у оперированных детей была скудной и недостаточной для каких-либо выводов.

Сообщалось о больших различиях в комбинациях антибиотиков и их продолжительности в разных учреждениях с 14 различными комбинациями антибиотиков. Ампициллин + гентамицин + метронидазол наиболее часто используются. Исследование, включавшее пациентов с НЭК II и III, не выявило ни одной комбинации антибиотиков, которая превосходила бы другие, а продолжительность лечения не оказывала существенного влияния на результаты лечения.

В общей сложности 200 младенцев были включены в исследование с 2015 по 2018 год, где группа вмешательства (104 младенца) лечилась комбинацией перорального гентамицина сульфата 15 мг/кг/день каждые 12 ч + нистатин 10000 МЕ/кг/сут каждые 6 ч и перорально

вводимый симбиотик (*Lactobacillus rhamnosus*). Контрольная группа получала стандартное лечение эмпирическими антибиотиками. Общая смертность составила 38/96 в контрольной группе по сравнению с 13/104 в интервенционной группе. Для младенцев с НЭК III стадии числа были 28/35 и 2/5 соответственно. Разница была статистически значимой. За период исследования ни в одной из групп новорожденные не подвергались хирургическому вмешательству. Кокрановский обзор от 2001 года подтверждает вывод о том, что энтеральные антибиотики могут оказывать профилактическое действие на развитие НЭК, но вызывает беспокойство по поводу неизвестного вреда. Другой Кокрейновский обзор 2014 г. пришли к выводу, что использование пробиотиков влияет на предотвращение НЭК у недоношенных детей. Хотя антибиотики являются основным элементом в лечении НЭК, некоторые исследования, по-видимому, указывают на то, что антибиотики являются фактором риска развития НЭК.

Ампициллин и гентамицин действуют синергетически и легли в основу многих схем лечения НЭК.

Hansen et al. показали, что группа вмешательства, получавшая гентамицин перорально, имела значительно более высокие пиковые значения гентамицина в сыворотке по сравнению с контрольной группой (получавшей только внутривенный гентамицин), что ставит под сомнение безопасность в отношении известных побочных эффектов аминогликозидов.

Одно исследование, изучающее эффект клиндамицина, было прекращено до его завершения из-за увеличения частоты кишечного стеноза. Исследование Autmizguine et al. анализ данных 2780 младенцев с НЭК, которые лечились антибиотиками от анаэробных бактерий (клиндамицин или метронидазол) или без них, показал, что у младенцев, получавших анаэробные противомикробные препараты, развивалось больше стриктур. Однако это не

было значимым при анализе только клиндамицина. Другие не продемонстрировали влияния анаэробных противомикробных препаратов на предотвращение прогрессирования НЭК II стадии. Пиперациллин/тазобактам может быть альтернативой лечению НЭК. В небольшом исследовании у 27 новорожденных с очень низкой массой тела при рождении наблюдалась тенденция к предотвращению прогрессирования НЭК, никаких нежелательных явлений не было зарегистрировано.

Ограничениями этого обзора являются более ранние исследования, в которых методология и отчетность имели другой, менее строгий и структурированный формат. В результате было трудно получить эквивалентную информацию из всех включенных исследований.

В связи с растущими опасениями по поводу устойчивости к антибиотикам оправданы усилия по поиску схемы лечения с максимальным эффектом, а также расширение знаний об антибиотикотерапии для профилактики и прогрессирования НЭК в дополнение к послеоперационному лечению. Другой проблемой является доза, необходимая для достаточного проникновения антибиотика в брюшную полость. Утвержденный метод внутрибрюшинного микродиализа для измерения концентрации антибиотиков может быть вариантом.

ВЫВОДЫ

В ходе анализа полученных клинических данных не было найдено достаточных доказательств для каких-либо рекомендаций по выбору антибиотиков, пути введения или продолжительности лечения у детей раннего возраста, получавших лечение по поводу НЭК II и III стадии. Данный вопрос остается актуальным и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT et al. Necrotizing enterocolitis hospitalisations among

neonates in the United States. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20:498-506.

2. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 2009;44:1072-1076.

3. Guillet R, Stoll SJ, Curns AT et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117:e137-42.

4. Blakely ML, Lally KP, McDonald S et. al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation^ a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. *Ann Surg* 2005;241:984-9; discussion 989-94.

5. Gill, E.M., Jung, K., Qvist, N. et al. Antibiotics in the medical and surgical treatment of necrotizing enterocolitis. A systematic review. *BMC Pediatr* 22, 66 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03120-9>.

6. Ester Gill, Kristine Jung. The use of antibiotics as conservative treatment and postoperatively in NEC to avoid (re)-operation within one year of treatment.. PROSPERO 2020 CRD42020162193 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display_record.php?ID=CRD42020162193.

7. Arch Dis. The incidence of necrotizing enterocolitis of newborns in high-income countries: a systematic review. *Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Mar;103(2):F182-F189. doi: 10.1136/archdischild-2017-313880. PMID: 29317459.

8. Hein-Nielsen AL, Petersen SM, Greisen G. Unchanged incidence of necrotising enterocolitis in a tertiary neonatal department. *Dan Med J.* 2015 Jul;62(7):A5091. PMID: 26183041.

9. Tickell D, Duke T. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: for young infants with suspected necrotizing enterocolitis (NEC), what is the effectiveness of different parenteral antibiotic regimens in preventing progression and sequelae? *J Trop Pediatr.* 2010 Dec;56(6):373-8. doi: 10.1093/tropej/fmq110. PMID: 21109568.

10. Shah D, Sinn JK. Antibiotic

regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD007448. doi: 10.1002/14651858.CD007448.pub2. PMID: 22895960.

REFERENCES

1. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT et al. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20:498-506.
2. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 2009;44:1072-1076.
3. Guillet R, Stoll SJ, Curns AT et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117:e137-42.
4. Blakely ML, Lally KP, McDonald S et al. Postoperative outcomes of extremely low birth-weight infants with necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation^ a prospective cohort study by the NICHD Neonatal Research Network. *Ann Surg* 2005;241:984-9; discussion 989-94.
5. Gill, E.M., Jung, K., Qvist, N. *et al.* Antibiotics in the medical and surgical treatment of necrotizing enterocolitis. A systematic review. *BMC Pediatr* 22, 66 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03120-9>.
6. Ester Gill, Kristine Jung. The use of antibiotics as conservative treatment and postoperatively in NEC to avoid (re)-operation within one year of treatment.. PROSPERO 2020 CRD42020162193 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/displ ay_record.php?ID=CRD42020162193.
7. Arch Dis. The incidence of necrotizing enterocolitis of newborns in high-income countries: a systematic review. *Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Mar;103(2):F182-F189. doi: 10.1136/archdischild-2017-313880. PMID: 29317459.
8. Hein-Nielsen AL, Petersen SM, Greisen G. Unchanged incidence of necrotising enterocolitis in a tertiary neonatal department. *Dan Med J.* 2015 Jul;62(7):A5091. PMID: 26183041.
9. Tickell D, Duke T. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: for young infants with suspected necrotizing enterocolitis (NEC), what is the effectiveness of different parenteral antibiotic regimens in preventing progression and sequelae? *J Trop Pediatr.* 2010 Dec;56(6):373-8. doi: 10.1093/tropej/fmq110. PMID: 21109568.
10. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD007448. doi: 10.1002/14651858.CD007448.pub2. PMID: 22895960.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Чорноус Дмитрий Владиславович

- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк,
- ординатор – неонатолог, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неонатологии
- Почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
- e-mail: dimon.black@mail.ru
- Телефон: +7 (949) 327-74-96

Борисова Яна Владимировна

- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк,
- ординатор – неонатолог, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неонатологии
- Почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
- e-mail: yanaborisova@gmail.com
- Телефон (для связи): +7 (949) 335-39-08