



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.2.026>



Мательский Н.А.¹, Горбич Ю.Л.²✉, Горбич О.А.³, Кулагин А.Е.², Лесковский Д.В.⁴

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

³ 1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

⁴ Республиканский научно-практический центр детской хирургии, Минск, Беларусь

Характеристика микробного пейзажа у детей с септическими состояниями и врожденными пороками развития в отделении интенсивной терапии и реанимации

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Мательский Н.А. – сбор материала, обработка результатов, статистический анализ, написание статьи; Горбич Ю.Л. – дизайн исследования, обработка результатов, статистический анализ, редактирование статьи; Горбич О.А. – дизайн исследования, редактирование статьи; Кулагин А.Е. – дизайн исследования, редактирование статьи; Лесковский Д.В. – дизайн исследования.

Подана: 25.05.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: y.gorbich@gmail.com

Резюме

Целью работы было изучить микробный пейзаж отделений реанимации и интенсивной терапии, а также особенности проводимой антимикробной терапии с целью повышения эффективности лечения сепсиса у детей на фоне коррекции врожденных пороков развития. В настоящее когортное исследование было включено 30 пациентов в возрасте от 7 дней до 18 лет с установленным диагнозом «сепсис», которые находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургического стационара. Основными патогенами в развитии сепсиса у детей с врожденными пороками развития являлись грамотрицательные микроорганизмы, частота встречаемости грибковой флоры у пациентов с септическим шоком составила 26%. Проведение неадекватной эмпирической антибактериальной терапии чаще обуславливает в дальнейшем развитие септического шока. Эскалационный подход к эмпирической антибактериальной терапии увеличивает частоту развития неблагоприятного исхода. Клинический исход в большей степени был обусловлен выбором стартовой эмпирической антибактериальной терапии.

Ключевые слова: сепсис, CCBO, SOFA, эмпирическая антибактериальная терапия, антибактериальная нагрузка, врожденные пороки развития, *Klebsiella pneumoniae*, неферментирующие грамотрицательные бактерии

Matselski N.¹, Gorbich Y.², Gorbich O.³ ✉, Koulagin A.², Leskovski D.⁴

¹ Republic Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ 1st City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

⁴ Republic Center of Pediatric Surgery, Minsk, Belarus

Characteristic of the Microbial Pathogens in Children with Septic Conditions and Congenital Diseases in the Intensive Care Unit

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Matselski N. – collection of material, processing of results, statistical analysis, writing an article; Gorbich Y. – research design, processing of results, statistical analysis, article editing; Gorbich O. – research design, article editing; Koulagin A. – research design, article editing; Leskovski D. – research design.

Submitted: 25.05.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: y.gorbich@gmail.com

Abstract

The purpose of the study to explore the microbial pathogens in the intensive care units, as well as the features of ongoing antimicrobial therapy in order to improve the effectiveness of the treatment of sepsis in children against the background of correction congenital diseases. The cohort study included 30 patients aged 7 days to 18 years with a diagnosis of sepsis, who were treated in the intensive care unit of a surgical hospital. The main pathogens in the development of sepsis in children with congenital diseases were gram-negative microorganisms, the frequency of occurrence of fungal pathogens in patients with septic shock was 26%. Conducting inadequate empirical antibiotic therapy often causes further development of septic shock. An escalation approach to empiric antibiotic therapy increases the incidence of adverse outcomes. The choice of starting empiric antibiotic therapy in many cases determined the outcome.

Keywords: sepsis, SIRS, SOFA, empiric antibiotic therapy, antibiotic maintenance dose, congenital diseases, *Klebsiella pneumoniae*, non-fermenting Gram-negative bacteria

■ ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные осложнения являются одной из основных причин заболеваемости и смертности у детей с врожденными пороками развития (ВПР) во всем мире. Частота документированной инфекции у детей с лихорадкой достигает приблизительно 50% при сепсисе. Инфекцию следует подозревать и эмпирически лечить при любых признаках клинического ухудшения состояния ребенка с ВПР независимо от зарегистрированной температуры тела [1].

В этиологическом спектре возбудителей госпитальных инфекций значительное место занимает *Klebsiella pneumoniae*, а также грамотрицательные неферментирующие микроорганизмы, общими клинически значимыми свойствами которых являются: природная устойчивость ко многим антибактериальным лекарственным

средствам (АБЛС), высокая резистентность к дезинфектантам и распространение в больничных организациях здравоохранения от пациента к пациенту, часто с помощью рук медицинского персонала и медицинского оборудования. Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) принадлежат к нескольким родам и условно могут быть разделены на оксидазоположительные – роды *Pseudomonas* (кроме видов *P. luteola* и *P. oryzihabitans*), *Burkholderia*, *Moraxella*, *Chryseobacterium* и оксидазоотрицательные – роды *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Bordetella* (кроме *B. pertussis*, *B. avium*, *B. bronchiseptica*, *B. hinzii*) [2–4].

С течением времени дефиниции сепсиса и сопутствующих состояний претерпели некоторые изменения, и согласно действующей в настоящее время классификации 2016 года сепсис определяется как жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная патологическим ответом организма на инфекцию. Органная дисфункция оценивается по увеличению количества баллов по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) до двух и более, что ассоциируется с подъемом госпитальной летальности более чем на 10% [5]. При этом данная шкала не может быть использована у детей младше 12 лет, так как дети периода новорожденности и младшего возраста имеют ряд анатомо-физиологических особенностей, обуславливающих свои возрастные нормы артериального давления и креатинина. В связи с этим в 2017 году шкала SOFA была валидирована под педиатрическую популяцию [6].

Одним из вариантов течения сепсиса является септический шок, в основе которого лежат выраженные нарушения циркуляции, глубокие патологические изменения в клетках и метаболизме, которые в значительной степени увеличивают летальность. По данным отдельных авторов, летальность превышает 40%. Под септическим шоком понимается состояние, когда на фоне сепсиса сохраняется гипотензия, требующая введения вазопрессоров для достижения возрастных норм среднего артериального давления, при этом пациент не отвечает на болюсное введение кристаллоидов в дозе 20 мл/кг, а также характерно повышение уровня лактата $>2,0$ ммоль/л [7, 8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить этиологию сепсиса у детей на фоне коррекции врожденных пороков развития, а также особенности проводимой антимикробной терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее когортное исследование было включено 30 пациентов в возрасте от 7 дней до 18 лет, которые находились в двух детских учреждениях здравоохранения с установленным диагнозом «сепсис» в период с января 2015 г. по май 2018 г. Пациенты были включены в исследование методом сплошной выборки. Исследование выполнялось проспективно. Анализ проводимой антимикробной терапии выполнялся ретроспективно после получения результатов микробиологических данных.

В рамках данного исследования диагноз «сепсис» устанавливался при наличии двух критериев ССВО и положительной гемокультуры. Критерии шкалы SOFA (Sepsis-3) не использовались, поскольку они применимы лишь у пациентов старше 12 лет, а педиатрическая шкала SOFA в настоящее время не применяется в рутинной клинической практике для диагностики сепсиса.

Пациенты хирургического стационара с ВПР были разделены на 2 группы. Критериями отбора в первую исследуемую группу (сепсис) служили положительная

гемокультура и установленный диагноз сепсиса, для второй группы (септический шок) – наличие установленного диагноза сепсиса и артериальной гипотензии, требовавшей назначения вазопрессорной поддержки для обеспечения возрастных значений артериального давления. С целью дифференцировки пациентов на группы – сепсис и септический шок – были использованы критерии дозозависимого действия адреномиметиков на различные рецепторы. Анализ кардиотонической поддержки проводился на момент положительных и отрицательных посевов гемокультуры, при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), также за день, в день и в течение 24 часов после каждой смены схемы антибактериальной терапии (АБТ).

В соответствии с вышеприведенными критериями во вторую группу (септический шок) было включено 11 (36,6%) пациентов, которые нуждались в вазопрессорной поддержке с целью обеспечения возрастных норм среднего артериального давления. Остальные 19 (63,4%) пациентов были распределены в первую группу (сепсис), 4 (13,3%) из них проводилась кардиотоническая поддержка в инотропной дозе.

В исследуемой выборке пациентов с сепсисом из хирургического стационара (n=30) представители обоих полов составляли равные доли (50% мальчиков и 50% девочек). По возрасту распределение пациентов было следующим: новорожденные – 14 пациентов (46,7%), дети первого года жизни – 10 (33,3%), старше года – 6 (20,0%), медиана возраста (Me) = 30 (1; 210) дней, мода по возрасту (Mo) = 1 день. Согласно анализу первичного очага результаты были представлены таким образом: абдоминальный – 16 (53,3%), криптогенный – 10 (33,3%), инфекция области хирургического вмешательства – 2 (6,7%), мочевыводящие пути – 2 (6,7%).

На следующем этапе была проведена оценка назначаемой терапии. Неадекватной антимикробной терапией в настоящем исследовании считалось применение антимикробных лекарственных средств, назначенных эмпирически (от момента первых признаков инфекции до момента получения результатов гемокультуры), не обладавших антимикробной активностью в отношении выделенного патогена из гемокультуры. И наоборот, если назначенные эмпирически антимикробные лекарственные средства были активны в отношении выделенного патогена, то данная терапия считалась адекватной.

Под благоприятным исходом понимали полное отсутствие признаков активно продолжающейся инфекции (как клинических, так и лабораторных), отсутствие нарушений витальных функций и перевод из ОРИТ в общехирургическое отделение. К неблагоприятным клиническим исходам относили все летальные случаи, возникшие среди пациентов, включенных в выборку.

Согласно общепринятым в клинической практике подходам оценка антибактериальной нагрузки проводится в соответствии с DDD – Defined Daily Doses – предполагаемая средняя поддерживающая доза лекарственного средства в сутки по основному показанию для взрослых лиц. Однако для детей данный метод неприменим, ввиду чего для детской популяции были предложены следующие методы: LOT – Length Of Treatment (продолжительность противомикробной терапии) и DOT – Days Of Treatment (дни противомикробной терапии). С целью оценки антибактериальной нагрузки нами использовался метод отношения DOT/PD (Days of treatment / Patient days) – дни противомикробной терапии / койко-дни. У данного метода существует одно ограничение – временной конфаундинг, однако для пациентов ОРИТ,

где проводится ежедневный мониторинг и ежедневная антибактериальная терапия с момента поступления и до момента перевода, им можно пренебречь [9, 10].

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Оценка нормальности распределения проводилась с использованием методики Шапиро – Уилка. При распределении признака, отличном от нормального, для сравнения групп использовался критерий Манна – Уитни, при нормальном распределении – t-критерий (Стьюдента). Для сравнения групп по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Оценка антибиотикорезистентности проводилась в программах WHOnet и AMRcloud.

Различия между группами считались статистически достоверными, если значение ошибки 1 рода (p) было менее 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты микробного пейзажа продемонстрировали неравномерность участия различных этиологических агентов в развитии сепсиса среди детей. За исследуемый период было установлено 42 эпизода сепсиса у пациентов ОРИТ с врожденными пороками развития, обусловленного следующими возбудителями: *Candida* spp. – 9 случаев (21,4%), из них *C. parapsilosis* – 4 случая (9,5%), *C. pelliculosa* – 3 случая (7,1%), *C. haemulonii* – 1 случай (2,4%), *C. lusitanae* – 1 случай (2,4%); *Klebsiella pneumoniae* – 8 случаев (19%), *Staphylococcus epidermidis* – 5 случаев (11,8%), *Acinetobacter baumannii* – 4 случая (9,5%), *Enterococcus faecalis* – 3 случая (7,1%), *Enterobacter cloacae* – 2 случая (4,8%), *Staphylococcus haemolyticus* – 2 случая

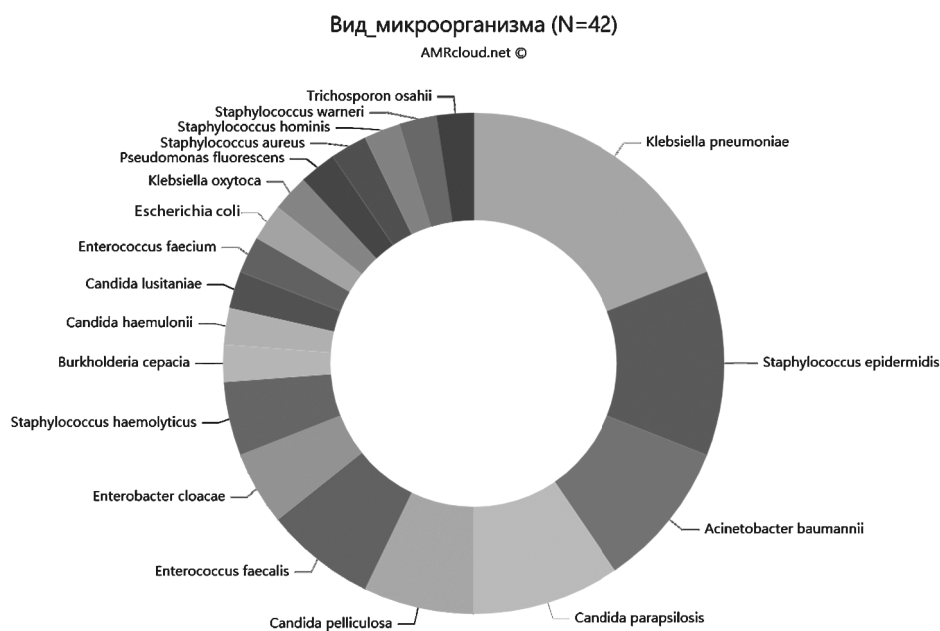


Рис. 1. Структура возбудителей сепсиса у пациентов ОРИТ (n=42)
Fig. 1. Structure of sepsis pathogens in ICU patients (n=42)

(4,8%), *Burkholderia cepacia* – 1 случай (2,4%), *Enterococcus faecium* – 1 случай (2,4%), *Escherichia coli* – 1 случай (2,4%), *Klebsiella oxytoca* – 1 случай (2,4%), *Pseudomonas fluorescens* – 1 случай (2,4%), *Staphylococcus aureus* – 1 случай (2,4%), *Staphylococcus hominis* – 1 случай (2,4%), *Staphylococcus warneri* – 1 случай (2,4%), *Trichosporon asahii* – 1 случай (2,4%) (рис. 1).

На следующем этапе нами была произведена оценка чувствительности ключевого возбудителя сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии – *Klebsiella pneumoniae* – к применяемым антибактериальным лекарственным средствам. Максимальным спектром чувствительности характеризовались тигециклин (100%) с колистином (87,5%), а минимальным – цефтазидим (рис. 2).

Клинический и практический интерес вызывает чувствительность к применяемым антибактериальным средствам ведущих возбудителей, циркулирующих в отделениях реанимации и интенсивной терапии, так называемых неферментирующих грамотрицательных бактерий, ввиду того что вместе с *Klebsiella pneumoniae* они обуславливают неблагоприятные исходы среди пациентов различного возраста. Согласно полученным микробиологическим данным, наибольшей чувствительностью НГОБ обладали в отношении колистина (83,3%), чувствительность к другим АБЛС представлена на рис. 3.

У всех пациентов был проведен анализ эмпирической антибактериальной терапии с момента поступления пациента в отделение и до момента получения положительного результата гемокультуры. Исследуемые группы были сравнимы по полу, возрасту и источнику развития сепсиса. Необходимо отметить, что во второй группе (септический шок) эмпирически чаще назначались противогрибковые лекарственные средства (ЛС) – 10 (90,1%), гликопептиды – 10 (90,1%), карбапенемы – 9 (81,8%) в сравнении с первой группой (сепсис): противогрибковые ЛС – 14 (73,7%), гликопептиды – 11 (57,9%), карбапенемы – 12 (63,2%) (табл. 1).

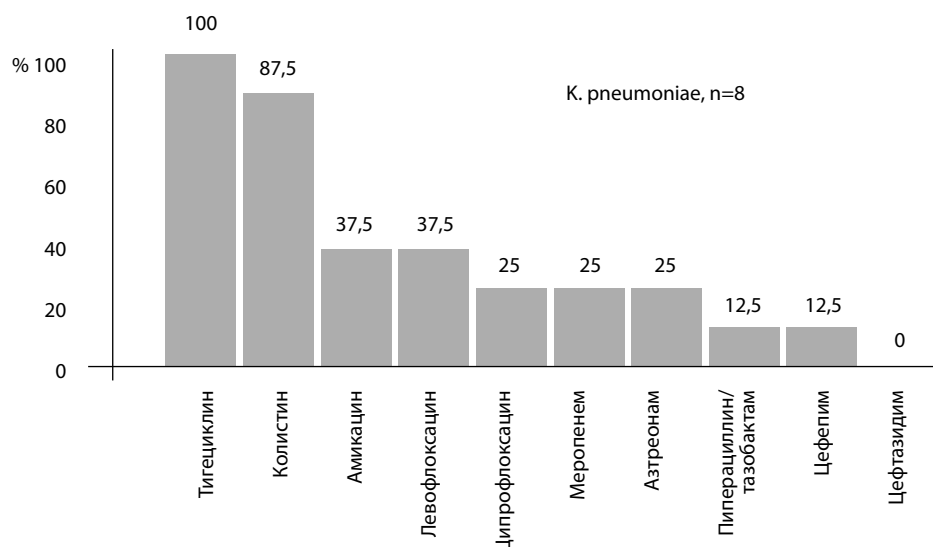


Рис. 2. Сравнительный анализ антибиотикочувствительности *K. pneumoniae*
Fig. 2. Comparative analysis of antibiotic sensitivity of *K. pneumoniae*

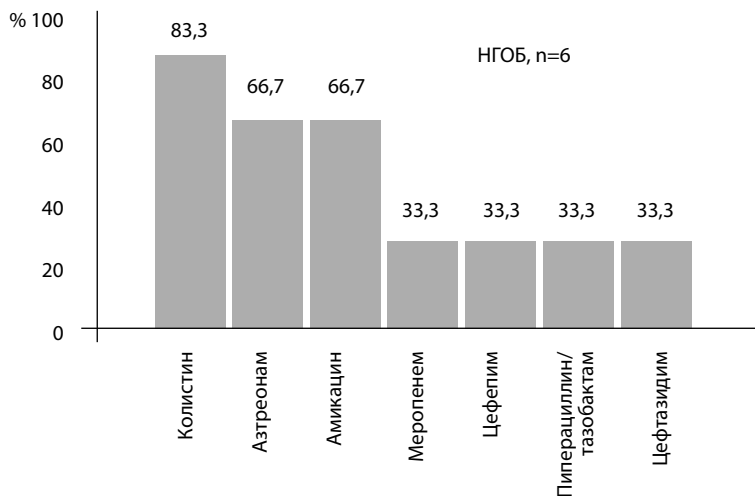


Рис. 3. Сравнительный анализ антибиотикочувствительности НГОБ
Fig. 3. Comparative analysis of the antibiotic sensitivity of non-fermenting Gram-negative bacteria

Таблица 1
Анализ проведения эмпирической АБТ
Table 1
Analysis of empirical antibiotic therapy

Группа 1 (сепсис), n=19		Группа 2 (септический шок), n=11	
АБТ	Частота	АБТ	Частота
Противогрибковый триазол (вориконазол, флуконазол)	14 (73,7%)	Противогрибковый триазол (вориконазол, флуконазол)	10 (90,1%)
Карбапенемы (меропенем)	12 (63,2%)	Гликопептиды (ванкомицин)	10 (90,1%)
Гликопептиды (ванкомицин)	11 (57,9%)	Карбапенемы (меропенем)	9 (81,8%)
Полимиксин Е (колистат)	9 (47,4%)	Полимиксин Е (колистат)	6 (54,5%)
Аминогликозиды 3-го поколения (амикацин)	8 (42,1%)	Защ. цефалоспорины 3-го поколения (цефосульбактам)	6 (54,5%)
Противопротозойные (метронидазол)	7 (36,8%)	Аминогликозиды 3-го поколения (амикацин)	4 (36,4%)
Защ. цефалоспорины 3-го поколения (цефосульбактам)	6 (31,6%)	Противопротозойные (метронидазол)	3 (27,3%)
Гликопептиды (тейкопланин)	5 (26,3%)	Цефалоспорины 3-го поколения (цефотаксим)	3 (27,3%)
Оксазолидинон (линезолид)	4 (21,0%)	Гликопептиды (тейкопланин)	2 (18,2%)
Цефалоспорины 4-го поколения (цефепим)	2 (10,5%)	Цефалоспорины 1-го поколения (цефазолин)	2 (18,2%)
Цефалоспорины 2-го поколения (цефуроским)	2 (10,5%)	Фторхинолоны 3-го поколения (левофлоксацин)	2 (18,2%)
Другое	8 (42,1%)	Другое	6 (54,5%)
Схемы назначения АБТ			
3 и более антибиотика	9 (47,4%)	3 и более антибиотика	4 (36,4%)
Монотерапия	7 (36,8%)	Монотерапия	3 (27,2%)
2 антибиотика	3 (15,8%)	2 антибиотика	4 (36,4%)

Анализ адекватности стартовой эмпирической АБТ проводился ретроспективно с учетом полученных в дальнейшем данных антибиотикограмм. Было установлено, что во второй группе (септический шок) таковой она являлась лишь в 3 (27,3%) случаях, в то время как в первой группе (сепсис) адекватная эмпирическая антибактериальная терапия наблюдалась в 14 (73,7%) случаях (табл. 2).

Нами была произведена оценка воспалительного ответа пациента для выбора дальнейшей клинической тактики и прогноза заболевания. В зависимости от адекватности назначения эмпирической антибактериальной терапии всем пациентам провели оценку количества лейкоцитов, незрелых форм лейкоцитов, лейкоцитарного индекса интоксикации, дней ИВЛ, также определили антибактериальную нагрузку (табл. 3).

Неадекватная эмпирическая терапия приводила к увеличению числа дней пребывания на ИВЛ и большей антибактериальной нагрузке в целом, а также сопровождалась более высоким уровнем лейкоцитов в периферической крови. Различий в количестве дней пребывания в ОРИТ между пациентами, которым проводилась адекватная и неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия, в ходе данного исследования установить не удалось, что, вероятно, связано с небольшим числом пациентов, включенных для данного анализа.

Таким образом, благоприятный исход заболевания ассоциировался с более высокой эмпирической антибактериальной нагрузкой. Данные результаты, во-первых, демонстрируют важность адекватного проведения стартовой эмпирической АБТ в деэскалационном режиме, а во-вторых, свидетельствуют об эффективности лонгитудинальной оценки антибактериальной нагрузки среди госпитализированных лиц.

Таблица 2
Анализ адекватности проводимой АБТ
Table 2
Analysis of the adequacy of antibiotic therapy

Показатель	Адекватная АБТ	Неадекватная АБТ
1-я группа (сепсис)	14 (73,7%)	5 (26,3%)
2-я группа (септический шок)	3 (27,3%)	8 (72,7%)
Всего	17	13
χ^2 ; p	4,7; <0,05	

Таблица 3
Сравнительная характеристика в зависимости от адекватности проводимой АБТ (медиана (Me))
Table 3
Comparative analysis according to the adequacy of antibiotic therapy

Показатель	Адекватная	Неадекватная	p
Кол-во дней в ОРИТ	46 (24,0; 62,0)	40 (27,0; 47,0)	>0,05
Лейкоциты, $\times 10^9$	9,4 (6,8; 11,3)	13,4 (9,8; 18,6)	<0,05
Незрелые формы лейкоцитов, $\times 10^9$	0,8 (0,3; 1,1)	1,3 (0,8; 2,1)	>0,05
ЛИИ	1,0 (0,8; 2,1)	1,9 (1,4; 3,3)	>0,05
Кол-во дней ИВЛ	14 (2; 27)	33 (27; 47)	<0,02
Антибактериальная нагрузка, DOT/PD	2,2 (1,5; 2,8)	3 (2,8; 3,4)	<0,05



Таблица 4

Анализ эмпирической и этиотропной антибактериальной нагрузки в зависимости от исхода

Table 4

Analysis of empirical and etiotropic antibiotic load depending on the outcome

Показатель	Благоприятный	Неблагоприятный	p
DOT/PD этиотропная	2,7 (1,7; 3,2)	2,6 (1,6; 3,4)	>0,05
DOT/PD эмпирическая	3 (1,9; 3,5)	1,1 (0,4; 2,2)	<0,05

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что ведущую роль в развитии как сепсиса (55%), так и септического шока (58%) у детей с ВПР, госпитализированных в хирургический стационар, играют грамотрицательные микроорганизмы. Необходимо отметить, что среди пациентов с хирургической патологией и септическим шоком чаще регистрировалась грибковая флора (26,3%), чем при сепсисе (10%), что следует учитывать при выборе стартовой антимикробной терапии.

Эмпирическая антибактериальная терапия приблизительно в половине случаев (43%) являлась неадекватной: в случае септического шока она наблюдалась в 73% случаев, в то время как у пациентов с сепсисом лишь в 23%. Проведение неадекватной эмпирической антибактериальной терапии достоверно чаще обуславливало в дальнейшем развитие септического шока ($p < 0,05$). Пациенты хирургического профиля с неадекватной эмпирической антибактериальной терапией характеризовались более высоким общим количеством лейкоцитов и более длительной необходимостью в респираторной поддержке ($p < 0,05$).

Несомненно, эскалационный подход к эмпирической антибактериальной терапии увеличивает частоту развития неблагоприятного исхода, о чем, в свою очередь, свидетельствует более низкая антибактериальная нагрузка у пациентов с неблагоприятным исходом ($p < 0,05$). При этом на исход в большей степени влияет именно выбор эмпирической антибактериальной терапии, чем последующей этиотропной ($p < 0,05$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kepet V.A., Kulagin A.E., Germanenko I.G. *Surgical sepsis in newborns and infants: terminology, clinic, diagnosis, principles of therapy: textbook-method allowance*. Minsk: BSMU. 2013; 55 p. (in Russian)
2. Kiska D.L., Gilligan P.H. *Pseudomonas. Manual of Clinical Microbiology*, 8th ed. Washington: ASM Press. 2003:719–728.
3. Gilligan P.H., Lum G., Vandamme P.A.R., Whittier S. *Burkholderia, Stenotrophomonas, Ralstonia, Brevundimonas, Comamonas, Delftia, Pandorea, and Acidovorax*. Ibid., pp. 729–748.
4. Schreckenberger P.C., Daneshvar M.I., Weyant R.S., Hollis D.G. *Acinetobacter, Chromobacter, Chryseobacterium, Moraxella, and other nonfermentative gram-negative rods*. Ibid., pp. 749–779.
5. Singer M., Deutschman C., Seymour C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Caring for the critically ill patient*. 2016;1:10.
6. Travis J. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatrics*. 2017;171(10).
7. Davis A., Carcillo J., Aneja R. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *J Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health*. 2017:33.
8. Shishko G.A. *Neonatal sepsis*. Minsk: BelMAPE. 2012; 55 p. (in Russian)
9. Siempos I., Ioannidou E., Falagas M. The difference between adequate and appropriate antimicrobial treatment. *J Clin Infect Dis*. 2008;46:642–644.
10. Vincent J. Emerging therapies for the treatment of sepsis. *J Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28:411–416.