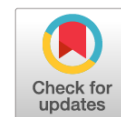


DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic939>

Научная статья



Критерии выбора антибиотикотерапии при хирургическом сепсисе у детей

Э.А. Сатвалдиева^{1,2}, О.Я. Файзиев¹, Г.З. Ашурова², М.У. Шакарова², М.У. Исмаилова¹¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан² Национальный детский медицинский центр, Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Актуальность. Сепсис — одна из ведущих причин госпитальной летальности у детей. Решающая роль в улучшении результатов лечения этой группы больных принадлежит ранней диагностике и патогенетической терапии.

Цель исследования — оптимизация диагностики и интенсивной терапии хирургического сепсиса у детей на основе клинико-лабораторных критериев и бактериологического мониторинга.

Материалы и методы. Срок исследования — 2018–2020 гг. Объект исследования ($n = 73$) — дети с хирургической патологией (разлитой гнойный перитонит, бактериальная деструкция легких, посттравматические гематомы мозга, травмы органов брюшной полости и др.). Были проанализированы клинико-лабораторные показатели, проведен микробиологический мониторинг с определением чувствительности к антибиотикам.

Результаты. Пациенты, у которых развился сепсис, имели выраженный гиперметаболический синдром, который проявился тахикардией и тахипное, гипертермией, низкими уровнями альбумина и общего белка в крови. Белковый катаболизм у пациентов сопровождался снижением синтеза глобулинов (IgG) и развитием вторичного иммунодефицитного состояния. В развитии хирургического сепсиса у детей принимают участие как грампозитивные, так и грамотрицательные микроорганизмы, с увеличением доли последних. Учитывая высокую долю мультирезистентной флоры, назначали эмпирическую комбинированную дезэскалационную терапию антибиотиками широкого спектра действия с последующим ее пересмотром на основании микробиологического мониторинга и клинико-лабораторных данных септического больного. Исследования показали эффективность комплексной интенсивной терапии в 86,3 % случаях. В 13,7 % случаях констатирована летальность. Погибли пациенты с тяжелой хирургической патологией: каловым, распространенным перитонитом, тяжелой черепно-мозговой травмой + кома с необратимыми неврологическими расстройствами, уросепсисом на фоне хронической почечной недостаточности, после неоднократных хирургических вмешательств.

Заключение. Ранняя диагностика сепсиса, рациональная антибактериальная терапия под контролем микробиологического мониторинга, неагрессивная инфузионная терапия, активная санация хирургического очага инфекции способствуют снижению летальности в данной категории пациентов.

Ключевые слова: педиатрический сепсис; диагностика; микробиологический мониторинг; антибактериальная терапия; респираторная поддержка; интенсивная терапия; дети.

Как цитировать

Сатвалдиева Э.А., Файзиев О.Я., Ашурова Г.З., Шакарова М.У., Исмаилова М.У. Критерии выбора антибиотикотерапии при хирургическом сепсисе у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 12, № 2. С. 145–156. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic939>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic939>

Research Article

Criteria for choosing antibiotic therapy for surgical sepsis in children

Elmira A. Satvaldieva^{1,2}, Otabek Ya. Fayziev¹, Gulchehra Z. Ashurova², Mehri U. Shakarova², Mahfuza U. Ismailova¹¹ Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan;² National Children Medical Center, Tashkent, Uzbekistan

Abstract

BACKGROUND: Sepsis is one of the leading causes of hospital mortality in children. A decisive role in improving the results of treatment of this group of patients belongs to early diagnosis and pathogenetic therapy.

AIM: This study optimizes the diagnosis and intensive care of surgical sepsis in children based on clinical and laboratory criteria and bacteriological monitoring.

MATERIALS AND METHODS: The study period is 2018–2020. The study subjects were children ($n = 73$) with surgical pathology (diffuse purulent peritonitis, bacterial destruction of the lungs, post-traumatic brain hematomas, injuries of the abdominal organs, and others). Clinical and laboratory parameters were analyzed, and microbiological monitoring was performed to determine antibiotic sensitivity.

RESULTS: Patients who developed sepsis had a pronounced hypermetabolic syndrome, which was manifested by tachycardia and tachypnea, hyperthermia, low levels of albumin, and total protein in the blood. Protein catabolism in patients was accompanied by a decrease in globulins (IgG) synthesis and the development of a secondary immunodeficiency state. Both gram-positive and gram-negative microorganisms were involved in developing surgical sepsis in children, increasing the proportion of the latter. Given the high proportion of multi-resistant flora, empirical combined de-escalation antibiotic therapy (ABT) with broad-spectrum antibiotics was prescribed. This was followed by its revision based on microbiological monitoring and clinical and laboratory data of the patient with sepsis. Studies have shown the effectiveness of complex intensive care in 86.3% of cases. Mortality occurred in 13.7% of cases. Patients with severe surgical pathology died: fecal, generalized peritonitis, severe traumatic brain injury + coma with irreversible neurological disorders, and urosepsis against the background of chronic renal failure after repeated surgical interventions.

CONCLUSIONS: Early diagnosis of sepsis, rational ABT under the control of microbiological monitoring, non-aggressive infusion therapy, and active sanitation of the surgical infection focus contributed to a decrease in mortality in this category of patients.

Keywords: pediatric sepsis; diagnostics; microbiological monitoring; antibiotic therapy; respiratory support; intensive care; children.

To cite this article:

Satvaldieva EA, Fayziev OYa, Ashurova GZ, Shakarova MU, Ismailova MU. Criteria for choosing antibiotic therapy for surgical sepsis in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2022;12(2):145–156. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic939>

Received: 18.03.2022

Accepted: 10.05.2022

Published: 30.06.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сепсис — подтвержденная или предполагаемая инфекция с развитием угрожающей жизни полиорганной дисфункции (ПОД) внутренних органов вследствие дисрегуляции ответа организма на инфекцию. Своевременное выявление сепсиса чрезвычайно важно, поскольку раннее лечение — когда сепсис предполагается, однако еще не подтвержден — ассоциируется со значительными преимуществами в отношении исхода заболевания в краткосрочной и отдаленной перспективе [1].

Сепсис, как жизнеугрожающая проблема современной медицины, неоднократно пересматривался международными медицинскими сообществами на протяжении последних трех десятилетий, менялись дефиниции, подходы к ранней диагностике и интенсивной терапии, разрабатывались оценочные шкалы тяжести и прогноза при сепсисе. Результаты последних исследований свидетельствуют, что информационная значимость критериев синдрома системной воспалительной реакции является очень низкой. Доказано, что сам процесс взаимодействия микро- и макроорганизма более сложен и характеризуется многогранностью ответа последнего на микробную инвазию, проявления которого определяют пол, возраст, расу, генетические факторы, сопутствующую патологию [2].

Все изменения в диагностике и лечении сепсиса касались в основном взрослых пациентов и в меньшей степени детей. Важно, что среди выделяемых педиатрических аспектов лечения от сепсиса нет не градуированных по степени доказательности рекомендаций [3].

Многоцентровое исследование сепсиса у детей ($n = 6925$, SPROUT, 2014), проведенное в 26 странах (в 128 детских отделениях интенсивной терапии), выявило значительную вариабельность частоты встречаемости сепсиса от 6,2 % в Европе до 23,1 % в Африке, в среднем 8,2 % [4]. Средний уровень смертности от сепсиса

составил 24 %. Наиболее частыми очагами инфекции были органы дыхания (40 %) и кровотоков (19 %) [5–8]. Детальный обзор по эпидемиологии и географии сепсиса (2019) показал, что в странах с высоким уровнем экономики частота сепсиса широко варьировала от 1,4 % (Япония) до 7,7 % (США), смертность от сепсиса составила 7–17 %. В наименее развитых странах заболеваемость тяжелым сепсисом у детей имела место в 1–26 % случаев, а летальность — в 12–35 %. Авторы связывают эти значительные колебания с различными диагностическими критериями сепсиса и экономическими факторами [9, 10]. Также, после выписки из стационара, у пятой части выживших детей была выявлена умеренная функциональная инвалидность [11].

Для диагностики сепсиса у детей в последние годы были разработаны детские шкалы pSOFA, PELOD-2. Они не обладают 100 % специфичностью, но их использование поможет в ранней диагностике сепсиса [11, 12]. В работах T.J. Matics и соавт. [13] и L.J. Schlapbach и соавт. [14] показана высокая прогностическую точность этих шкал. Однако контролируемых клинических испытаний по педиатрическому сепсису очень мало (за исключением сепсиса новорожденных) и все они отражают нерешенность проблемы, отсутствие единой концепции и протоколов диагностики и лечения.

Цель исследования — оптимизация диагностики и интенсивной терапии хирургического сепсиса у детей на основе клинико-лабораторных критериев и бактериологического мониторинга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проспективное, нерандомизированное, типа случай – контроль. Срок исследования — 2018–2020 гг. Критерии включения пациентов в исследование: признаки органной дисфункции (2+), прокальцитонин >0,5 нг/мл, pSOFA >3 баллов, возраст — дети до 18 лет,

В исследование включены дети, $n = 73$

Виды патологии	• Разлитой гнойный перитонит, $n = 15(21 \%)$
	• Уретерогидронефроз, $n = 15(21 \%)$
	• Черепно-мозговые травмы, $n = 11(15 \%)$
	• Кишечная непроходимость, $n = 14(19 \%)$
	• Разрыв кишечника (травма) и пищевода, $n = 9(12 \%)$
Возраст детей	• Бактериальной деструкции легких, $n = 6(8 \%)$
	• Раневая инфекция, $n = 3(4 \%)$
	• Дошкольный возраст, $n = 11(15 \%)$
Диагностика	• Ранний школьный возраст, $n = 44(60 \%)$
	• Подростковый возраст, $n = 18(25 \%)$
	• Клинико-лабораторные показатели
	• Микробиологический мониторинг и определение чувствительности к антибиотикам

Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Study design

наличие необходимого объема обследования. Критерии исключения: несогласие пациента или его родственников на участие в исследовании.

В исследование включены 73 пациента в возрасте от 2 до 18 лет, перенесших оперативные вмешательства по поводу осложненной абдоминальной и урологической патологии, бактериальной деструкции легких, черепно-мозговых травм, раневой инфекции. Распределение пациентов по характеру патологии и возрастному составу отражено на рис. 1.

Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) на педиатрических вентиляторах Savina и Sulla (фирмы Dräger, Германия) длительностью более 48 ч осуществляли 27 пациентам (36,9%), из них нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ (НП_{ИВЛ}), выявлена у 19 детей (70,3%). Длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составила в среднем $19,3 \pm 5,6$ дней.

Для определения предикторов сепсиса у хирургических пациентов были проанализированы клинические (среднее артериальное давление — АД_{ср}, частота сердечных сокращений — ЧСС, частота дыхания — ЧД, сатурация и т.д.) и лабораторные показатели в 1–2-е сутки (до 48 ч) идентификации сепсиса, 4-е и 8-е сутки интенсивной терапии. Тромбоцитопению констатировали при количестве тромбоцитов $<120\ 000$ /мкл крови, иммуноглобулинемия G — при его уровне в сыворотке <7 г/л. Иммунофлуоресцентным методом определяли прокальцитонин

на анализаторе Triage® MeterPro (Biosite Diagnostics, США). Анализ газов и электролитов крови проводили на анализаторе Stat Profile CCX (Nova Biomedical, США).

Микробиологический мониторинг с определением чувствительности микроорганизма к антибиотикам проводили до и на этапах лечения (мокрота, моча, рана, бронхоальвеолярный лаваж, трахеальный аспират, кровь, содержимое из дренажей, раневой поверхности). Определение чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам осуществляли диско-диффузионным методом.

На всех этапах интенсивной терапии проводился мониторинг основных органов жизнеобеспечения.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета статистических программ Statistica 6.1 (StatSoft, США, 2003).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В диагностике сепсиса важную роль играют клинико-лабораторные данные. Полученные объективные результаты представлены в табл. 1.

Пациенты, у которых развился сепсис, имели выраженный гиперметаболический синдром, который проявился тахикардией и тахипное, гипертермией, низкими уровнями альбумина и общего белка в крови. Среди них на 2-е сутки (1-й этап) чаще встречалась гипоглобулинемия G и тромбоцитопения.

Таблица 1. Клинико-биохимические и специальные маркеры сепсиса у детей ($n = 73$, $M \pm m$)

Table 1. Clinical, biochemical and special markers of sepsis in children ($n = 73$, $M \pm m$)

Показатель	1–2-е сутки (48 ч)	4-е сутки	8-е сутки
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	$84,5 \pm 4,3$	$80 \pm 4,8$	$72 \pm 3,5^{*\wedge}$
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	$129,4 \pm 7,2$	$118,6 \pm 5,7$	$107 \pm 5,1^{*\wedge}$
Частота дыхания, мин ⁻¹	$34,2 \pm 3,4$	$29,1 \pm 3,2$	$25,3 \pm 2,7^*$
Температура тела, °C	$37,9 \pm 2,0$	$37,5 \pm 1,8$	$37,0 \pm 1,4$
SpO ₂ , %	$96 \pm 4,9$	$97 \pm 4,7$	$98 \pm 3,9$
Лейкоциты, тыс./мкл	$15,8 \pm 5,3$	$12,8 \pm 2,4$	$9,05 \pm 1,7^{**}$
Доля нейтрофилов, %	$81,6 \pm 2,9$	$78,9 \pm 2,8$	$70,6 \pm 2,4^{**}$
Гемоглобин, г/л	$105 \pm 5,6$	$114 \pm 4,3$	$117 \pm 3,8^*$
Тромбоциты, тыс./мкл	$120,5 \pm 6,1$	$124,3 \pm 7,5$	$140,2 \pm 5,5^*$
Фибриноген, г/л	$5,1 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,3$	$4,0 \pm 1,4$
Бикарбонат, ммоль/л	$23,2 \pm 2,5$	$22,8 \pm 2,1$	$22,1 \pm 2,4$
Аспартатаминотрансфераза, ед/л	$1,9 \pm 0,40$	$1,0 \pm 0,36$	$0,8 \pm 0,32^*$
Общий белок, г/л	$48,4 \pm 7,5$	$49,9 \pm 6,7$	$58,0 \pm 6,8^*$
Альбумин, г/л	$27,2 \pm 3,9$	$28,9 \pm 4,5$	$31,0 \pm 4,2$
Креатинин, мкмоль/л	$97,5 \pm 5,5$	$89,9 \pm 4,9$	$87,5 \pm 3,8^*$
Глюкоза, ммоль/л	$7,1 \pm 0,2$	$7,0 \pm 0,1$	$6,5 \pm 0,2$
Ig G, г/л	$6,01 \pm 1,7$	$6,58 \pm 1,9$	$7,0 \pm 1,8$
C-реактивный белок, мг/л	$34,0 \pm 3,9$	$27,0 \pm 3,7$	$15,0 \pm 1,9^{***\wedge}$
Прокальцитонин, нг/мл	$2,60 \pm 0,3$	$2,10 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,2^*$

*Достоверность данных к показателям на 1–2-е сутки — $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; \wedge достоверность данных к показателям на 4-е сутки — $p < 0,05$.

*Reliability of data for indicators for 1–2 days — $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; \wedge data reliability of indicators on the 4th day — $p < 0.05$.

Белковый катаболизм у пациентов сопровождался снижением синтеза глобулинов (Ig G) и развитием вторичного иммунодефицитного состояния. Отмечался умеренный рост уровня фибриногена, что характеризует выраженность ДВС-синдрома, на фоне воспалительного ответа с повреждением микроциркуляторного русла, гемоконцентрацией, эндотелиальными нарушениями и пр. Лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение содержания нейтрофилов было обусловлено выбросом провоспалительных цитокинов в ответ на сепсис.

Микробиологическая картина

Сепсис диагностировали путем выявления культуры возбудителя в крови и/или других биосубстратах. Высев одной и той же культуры возбудителя в двух и более локусах бактериологически подтверждал сепсис и считался этиологически доказанным (100 % случаев).

Забор крови для проведения бактериологического исследования выполняли до начала антимикробного лечения. У большинства пациентов образцы крови и биоматериал из других локусов для бактериологического исследования забирали 2–3 раза за период нахождения в ОРИТ. Мы следовали стандарту исследования крови на стерильность из двух периферических вен с интервалом до 30 мин в два флакона. Забор крови из центрального венозного катетера проводили при условии, что он только что установлен. Для диагностики или исключения катетер-ассоциированного сепсиса допускался забор крови из ранее уставленного катетера.

Наибольшее количество изолятов выделены из трахеального аспирата (мокроты), хирургических дренажей и крови. Результаты посевов представлены в табл. 2.

Мониторинг микробиоты бронхоальвеолярного аспирата во время пребывания больного на ИВЛ в ОРИТ и анализ ее антибиотикорезистентности проводился у представителей этой группы патогенов, учитывая высокую частоту



Рис. 2. Основные возбудители сепсиса
Fig. 2. The main causative agents of sepsis

их циркуляции в детском ОРИТ. Из бронхоальвеолярного аспирата с наибольшей частотой выделялись грамотрицательные бактерии, четвертую часть которых составила синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) — один из наиболее вирулентных микробов госпитальной инфекции. Из хирургических дренажей, перитонеальной жидкости, ликвора высевалась в подавляющем большинстве наблюдений так же грамотрицательная флора. В гемокультуре преобладали грамположительные бактерии: коагулазонегативные стафилококки и золотистый стафилококк.

Локальный мониторинг подтвердил доминирующее положение в структуре изученных изолятов таких мультирезистентных бактерий из группы ESCAPE, как *Staphylococcus aureus et epidermidis*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia* и *Acinetobacter*. В наших исследованиях число высевок *Kl. pneumonia* превышало *P. aeruginosa*.

Анализ изменений бактериологического пейзажа показал, что среди изученных изолятов доля грамнегативной микрофлоры остается стабильно высокой (рис. 2).

Таблица 2. Характеристика микробного пейзажа посевов из разных сред

Table 2. Characterization of the microbial landscape from different media

Вид микробов	Бронхоальвеолярный аспират		Посевы из дренажей		Посевы из крови	
	n	%	n	%	n	%
<i>Staphylococcus, coagulase negative</i>	–	–	–	–	8	42,1
<i>Streptococcus viridans et pneumoniae</i>	–	–	–	–	2	10,5
<i>Enterococcus faecium</i>	–	–	–	–	1	5,3
<i>Pseudomonas spp.</i>	–	–	–	–	1	5,3
<i>Klebsiella pneumonia</i>	8	26,6	7	29,2	2	10,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	20	4	16,6	5	26,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	23,3	6	25,0	–	–
<i>Pneumococcus</i>	5	16,6	–	–	–	–
<i>Acinetobacter</i>	4	13,3	5	20,8	–	–
<i>Enterobacteriaceae</i>	–	–	2	8,4	–	–
Всего	30	100	24	100	19	100

В целом, при суммировании результатов из других биологических сред пациента представители грамотрицательной флоры (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Kl. pneumonia*) явились основными возбудителями сепсиса, последующие места заняли грамположительные (*St. aureus et epidermidis*, *Enterococcus*, *Pneumococcus*) и полимикробные представители. Грибы рода *Candida* высеяны в 12,5 % случаях и входили в состав полимикробной флоры.

Определение чувствительности к антибиотикам

Результаты определения чувствительности к антибиотикам у выделенных штаммов грамотрицательной флоры выявили, что среди изолятов *P. aeruginosa* резистентность к меропенему охватывала 59,7 % выделенных штаммов, к имипенему — 53 %, сульперазону — 34,5 %, цефтазидиму — 39 %, цефепиму — 33,9 %. К колистину были чувствительны все штаммы (100 %), к пиперациллину/тазобактаму чувствительность составила 68,4 %. Среди изолятов *Acinetobacter* чувствительные к меропенему и имипенему составили только 23,6 и 27 % соответственно, сульперазону — 58,4 %, к колистину были чувствительны все штаммы. У штаммов *Kl. pneumoniae* в 47,4 и 44,5 % случаях выявлена устойчивость к меропенему и имипенему соответственно. Среди выделенных штаммов *Kl. pneumoniae* наибольшая чувствительность отмечена к амикацину (60,1 %) и колистину (57 %). Все изоляты *Kl. pneumoniae* были устойчивы к цефепиму, сульперазону, цефтазидиму и ципрофлоксацину — до 89,6 %.

Среди выделенных штаммов *S. aureus* 54,9 % относились к метициллин-резистентному *Staphylococcus aureus* (MRSA). У них сохранялась чувствительность к рифампицину (89,9 %). Резистентность к ванкомицину охватила 14,6 % выделенных штаммов.

Выбор антибактериальной терапии

Полученные данные по спектру устойчивости основных внутрибольничных патогенов к антибиотикам указывают на реальную ситуацию неэффективности использования карбапенемных препаратов при сепсисе, так как уровень резистентности к ним у *Kl. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* достигает 53, 60 и 73 % соответственно.

Антибиотики широкого спектра действия назначали в пределах 2–3 ч после постановки диагноза сепсиса (1В). Учитывая тяжесть состояния септических больных, стартовая антибактериальная терапия (АБТ) включала два антибиотика широкого спектра действия (цефалоспорины 3-го и 4-го поколений, аминогликозиды третьего поколения или карбапенемы — имипенем, меропенем), часто вместе с метронидазолом (у детей с абдоминальной патологией). Пересмотр схемы АБТ проводили после получения результатов микробиологического исследования (через 48–72 ч) и оценки клинических данных с целью сужения антибактериального спектра до адекватного (1С).

Результаты проведенного анализа чувствительности внутрибольничных патогенов к антибиотикам определили некоторые возможности использования отдельных антибактериальных препаратов в клинической практике (табл. 3).

При выборе антибиотика для лечения детей из узкого спектра эффективных препаратов учитывали и возрастные ограничения в применении отдельных групп антибактериальных средств (фторхинолонов), что еще более суживало их выбор. Однако при высокой чувствительности к фторхинолонам в качестве препаратов резерва их назначали детям с сепсисом.

При грамнегативном сепсисе применяли деэскалационный режим этиотропной АБТ защищенными цефалоспоридами 3-го и 4-го поколений, карбапенемами (имипенем, меропенем), в комбинации с аминогликозидами 3-го поколения, далее на следующих этапах при необходимости

Таблица 3. Этиотропная антибиотикотерапия хирургического сепсиса у детей

Table 3. Etiotropic antibiotic therapy for surgical sepsis in children

Микроорганизмы	Средства 1-го ряда	Альтернативные средства
<i>Staph. aureus</i> , <i>Staph. epidermidis</i>	Оксациллин, цефазолин, цефуросксим	Амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон, цефотаксим
<i>S. aureus</i> MRSA, <i>S. epidermidis</i> MRSE	Ванкомицин, линезолид	Рифампицин + (ципрофлоксацин)
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим, цефтриаксон, цефепим	Ванкомицин, имипенем, меропенем
<i>E. faecium</i>	Линезолид	Ванкомицин + амикацин
<i>E. coli</i>	Цефотаксим, цефтриаксон, цефепим	Имипенем, меропенем, фторхинолон
<i>Kl. pneumoniae</i>	Имипенем, меропенем	Сульперазон + амикацин, фторхинолон ± амикацин
<i>Acinetobacter</i> spp.	Цефтазидим + амикацин, имипенем, меропенем	Цефоперазон/сульбактам ± амикацин, колистин, фторхинолон ± амикацин
<i>P. aeruginosa</i>	Имипенем, меропенем, цефтазидим + амикацин, цефепим ± амикацин	Цефоперазон/сульбактам ± амикацин, пиперациллин/тазобактам ± амикацин, колистин, фторхинолон ± амикацин
<i>Candida</i> spp.	Флуконазол	Амфотерицин В

и по данным микробиологического мониторинга шла смена курсов АБТ на фторхинолоны, полимиксины Е (колистин) в комбинации с другими антибактериальными препаратами. Так, для антибактериальной инфекции, вызванной мультирезистентной грамотрицательной флорой *P. aeruginosa* оставался выбор среди таких препаратов, как колистин [колистиметат натрия, 3–5 мг/(кг · с) каждые 8 ч внутривенно (1 мг — 12500 МЕ) у пациентов без почечной патологии] или пиперациллин/тазобактам.

Согласно данным нашего исследования, в случаях инфекции, обусловленной *Acinetobacter* spp., выбор сужался и ограничивался двумя препаратами: колистином и сульперазоном. Препаратом выбора для лечения инфекции, вызванной карбапенеморезистентными штаммами *P. aeruginosa* и *Acinetobacter*, является колистин. Препараты выбора для лечения сепсиса, вызванного *Kl. pneumoniae*, — колистин и амикацин, при лабораторно подтвержденной чувствительности данного возбудителя к конкретному препарату.

В случае грампозитивного сепсиса акцент делали на применение антибиотиков группы оксазолидинонов и гликопептидов. При наличии MRSA, коагулазонегативного стафилококка использовали гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин), в случае ванкомицин-резистентных штаммов — линолид. По показаниям в схему АБТ включали противогрибковые препараты (флюканазол, амфотерицин В). Длительность антимикробной терапии сепсиса составила в среднем $16 \pm 4,5$ дней. Пациенты с сепсисом получили от 1 до 5 курсов АБТ, при этом один курс составлял 8–10 дней.

Интенсивная терапия

Многокомпонентная интенсивная терапия сепсиса включала в себя рациональную антибиотикотерапию на основе микробиологического мониторинга, респираторную поддержку (при необходимости ИВЛ), коррекцию водно-электролитных и гемодинамических нарушений, инотропную, нутритивную и иммунозаместительную поддержку.

Респираторная поддержка, ИВЛ (в 36,9 % случаях) проводилась в режиме с управляемым давлением (РС) с быстрым переходом к режимам вспомогательной вентиляции. Мониторинг газообмена проводился на основании кислотно-основного состояния и газов крови, SpO_2 90–95 %.

Расчет интенсивной терапии при сепсисе в среднем состоял из 4–6 (4+2) мл/(кг · ч) с возмещением текущих потерь. Качественный состав интенсивной терапии был представлен сбалансированными кристаллоидами (раствор Рингера лактата), реже 0,9 % раствор натрия хлорида, а также коллоидами (альбумин) до достижения $АД_{ср} \geq 60$ мм рт. ст., центральное венозное давление 8 мм рт. ст. (1В). При необходимости назначали вазопресоры. При гемоглобине 70–90 г/л переливали эритроцитарную массу. Фибринолитическое кровотечение стало

показанием для трансфузии свежезамороженной плазмы в дозе 15 мл/кг.

Нутритивную поддержку проводили в 75,3 % случаях, и выбор метода зависел от степени выраженности питательного статуса и нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Парентеральное питание пациентам с сепсисом назначали при невозможности проведения энтерального кормления в полном объеме. Проводили режим круглосуточного введения нутриентов, ввиду лучшей переносимости и метаболизма. Назначали раннюю нутритивную терапию — в течение 48 ч. Нутритивная поддержка составляла: энергетическая ценность питания — 25–30 ккал/кг массы тела в сутки; белок — 1,5–2,0 г/(кг · сут); глюкоза — 30–70 % небелковых калорий с поддержанием уровня гликемии ниже 6,1 ммоль/л; липиды — 15–20 % небелковых калорий. Глутамин — в дозе 0,5 мл/мин в течение 2 ч, 1,5–2 мл/кг в день в течение 5 дней, скорость инфузии 0,5 мл/мин. Приоритет энтерального питания (+ глюкоза внутривенно).

Результаты применения с 4-го дня болезни внутривенного иммуноглобулина биовена в дозе 0,4 г/(кг · сут) показали относительную стабилизацию клинико-лабораторных проявлений сепсиса и прекращение снижения глобулинов (Ig G) к началу 2-й недели болезни. Внутривенный иммуноглобулин вводили 5 дней на фоне комплексной патогенетической интенсивной терапии сепсиса.

Как следует из данных табл. 1, на фоне применения данного протокола, отмечалась относительная стабилизация клинико-биохимических показателей к 4-м суткам интенсивной терапии, так, ЧСС и ЧД снижались на 8,4 и 15 % соответственно, лейкоциты крови на 19 %, прокальцитонин и СР-белок на 19,3 и 21 % соответственно. К началу 2-й недели комплексной интенсивной терапии отмечалась достоверная стабилизация многих изученных показателей гомеостаза. Прокальцитонин и СР-белок на 3-м этапе исследования снижались на 30,8 и 55,9 % по отношению к исходным данным 1-го этапа. Результаты оценки по шкале pSOFA у септических пациентов выявили тенденцию к снижению признаков органно-системных повреждений от 1-го к 3-му этапу: 9 баллов – 7 баллов – 4 балла соответственно. Прокальцитонин коррелировал с тяжестью состояния пациентов по шкале pSOFA. У 10 больных, несмотря на проводимое комплексное лечение, показатель прокальцитонина сохранялся более 8 нг/мл, показатели SOFA продолжали расти. Пациенты неоднократно были оперированы, но полной санации гнойно-воспалительного очага так и не удалось добиться. Эти пациенты погибли от рефрактерного септического шока.

Перевод из ОРИТ решали индивидуально на основании комплексной оценки динамики состояния пациента. Основными критериями для перевода в хирургическое отделение были: положительная динамика течения гнойно-воспалительного процесса (санация очага инфекции), отсутствие признаков системной воспалительной реакции,

снижение лейкоцитоза, значение прокальцитонина $\leq 0,5$ нг/мг, а также сумма баллов по pSOFA ≤ 3 . Изучение показателей прокальцитонина на этапах исследования показало, что при своевременной санации гнойно-воспалительного очага и адекватной этиотропной АБТ этот биомаркер имеет тенденцию к снижению.

Исходы

Погибли крайне тяжелые пациенты (10) с распространенным каловым перитонитом, тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой + комой с необратимыми неврологическими нарушениями, уросепсисом + хронической почечной недостаточностью, после неоднократных хирургических вмешательств.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сепсис — гетерогенный процесс с выраженной индивидуальной вариабельностью, что усложняет его диагностику и лечение [15–18]. При постановке диагноза наиболее важна клиническая картина болезни. Однако комплексный мониторинг показателей метаболизма, гемодинамики, циркуляции и биомаркеров сепсиса не менее значим для практических врачей [19]. Золотым стандартом диагностики инфекции всегда было принято считать гемокультуру, которая является специфическим и доступным методом, однако его чувствительность не превышает 25–42 %. Кроме того, из-за применения антибиотиков до забора крови, гемокультура часто дает ложноотрицательный результат и возбудитель остается неизвестным у 30–75 % детей с сепсисом [20, 21]. Во всем мире представляют особую проблему мультирезистентные супербактерии — представители группы ESCAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Kl. pneumoniae*, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp.), что существенно усложняет терапию сепсиса [22, 23]. Результаты наших микробиологических исследований подтверждают низкую чувствительность основных внутрибольничных патогенов (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Kl. pneumoniae*, MRSA и MRSE) к узкому спектру антибактериальных препаратов, что указывает на необходимость для каждого пациента при развитии сепсиса индивидуализированного подхода к этиотропной антибиотикотерапии согласно данным бактериологического исследования.

Согласно международным протоколам [24–30] подтвержденный сепсис / септический шок требует быстрого обеспечения венозного доступа и старта инфузии (вазопрессоров, при необходимости), введение антибиотиков до взятия проб для микробиологического исследования. При потере ≥ 20 % объема циркулирующей крови у детей может сохраняться нормальное АД [31, 32]. Артериальная гипотензия у них развивается лишь на поздних стадиях септического шока, поэтому рекомендовано раннее назначение вазопрессорной и инотропной терапии [26, 33]. Не рекомендуется [34] использовать гидроксипроксиэтилкрахмалы

для замещения объема циркулирующей крови у пациентов с сепсисом / септическим шоком. *Первой линией являются сбалансированные кристаллоиды, из коллоидов — альбумин, так как декстраны и гидроксипроксиэтилкрахмалы вышли из международных рекомендаций.*

В некоторых исследованиях доказана корреляция роста летальности и задержки назначения АБТ после идентификации сепсиса. У детей задержка с применением АБТ на 1 ч независимо связана с увеличением летальности [10, 34]. В наших исследованиях антибиотики широкого спектра действия назначали в пределах 2–3 ч после постановки диагноза сепсиса (1В). Далее на основании результатов микробиологических исследований назначали этиотропную АБТ с параллельной санацией гнойно-воспалительного процесса (хирургическая санация очага инфекции), что приводило к положительной динамике, снижению полиорганной дисфункции в 86,3 % случаях (табл. 1). Что касается нутритивной поддержки при сепсисе, во многих работах акцентируется внимание на необходимости включения глутамин в программу парентерально-энтерального питания, в основном с целью поддержания морфофункциональной целостности слизистой оболочки кишечника, снижения уровня бактериальной транслокации за счет предотвращения атрофии слизистой и стимулирующего влияния на иммунную функцию лимфоидного аппарата кишечной стенки [35].

При сепсисе состояние иммуносупрессии приводит к развитию вторичного иммунодефицита и ухудшает прогноз, поэтому сегодня внутривенные иммуноглобулины позиционируются как препараты 2-го ряда, востребованные у пациентов с неблагоприятным течением болезни, резистентностью возбудителей к антимикробным препаратам и высоким риском летального исхода [36].

Таким образом, в развитии хирургического сепсиса у детей принимают участие как грампозитивные, так и грамотрицательные микроорганизмы, с увеличением доли последних. Наиболее частыми патогенами гемокультуры были *Staphylococcus*, *Coagulase negative* и *S. aureus* (68,4 %), в других изученных локусах преобладали *P. aeruginosa*, *Kl. pneumoniae* и *Acinetobacter* (хирургические дренажи, перитонеальная жидкость — 76 %, бронхоальвеолярный аспират — 64 %). Учитывая высокую долю мультирезистентной флоры назначали эмпирическую комбинированную дезэскалационную АБТ антибиотиками широкого спектра действия с последующим ее пересмотром на основании микробиологического мониторинга и клинико-лабораторных данных септического больного.

Несмотря на то что данный протокол интенсивной терапии сепсиса придерживается основных принципов АБТ (немедленное начало после идентификации сепсиса, применение доказательной базы в лечении при грамположительных и грамотрицательных бактериях), летальность при хирургическом сепсисе составила 13 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика сепсиса, рациональная антибактериальная терапия на основе микробиологического мониторинга, неагрессивная инфузионная терапия, активная санация хирургического очага инфекции позволили добиться клинического выздоровления у 86,3 % крайне тяжелых больных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: Э.А. Сатвалдиева — концепция и дизайн исследования; О.Я. Файзиев — редактирование, внесение изменений в текст рукописи; Г.З. Ашурова — сбор и обработка материала; М.У. Исмаилова — статистическая обработка, обзор публикаций по теме статьи; М.У. Шакарова — анализ и интерпретация результатов исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 11, № 2. С. 241–293. DOI: 10.17816/psaic969
2. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис и терагностика на пути к персонализированной медицине // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 12, № 6. С. 60–67. DOI: 10.21292/2078-5658-2015-12-6-60-67
3. Миронов П.И., Лекманов А.У. Диагностические и лечебные аспекты сепсиса в педиатрии с позиций SurvivingSepsisCamp // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2013. Т. 3, № 2. С. 38–47.
4. Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Pappachan J., et al. Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study // *Am J Respir Crit Care Med*. 2015. Vol. 191, No. 10. P. 1147–1157. DOI: 10.1164/rccm.201412-2323OC
5. Dugani S., Kisson N. Global advocacy needed for sepsis in children // *Journal of Infection*. 2017. Vol. 74, Supple 1. P. S61–S65. DOI: 10.1016/s0163-4453(17) 30193-p.7
6. Mau L.B., Bain V. Antimicrobial Therapy in Pediatric Sepsis: What Is the Best Strategy? // *Front Pediatr*. 2022. No. 10. P. 830276. DOI: 10.3389/fped.2022.830276
7. Plunkett A., Tong J. Sepsis in children // *BMJ*. 2015. Vol. 350. P. h3017. DOI: 10.1136/bmj.h3017
8. De Souza D.C., Brandão M.B., Piva J.P. From the International Pediatric Sepsis Conference 2005 to the Sepsis-3 Consensus // *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018. Vol. 30, No. 1. P. 1–5. DOI: 10.5935/0103-507x.20180005

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. The largest contribution is distributed as follows: E.A. Satvaldieva — concept and design of the study, writing the text; O.Ya. Fayziev — editing making a change in the text of the manuscript; G.Z. Ashurova — collection and processing of material; M.U. Ismailova — statistical processing, review of publications on the topic of the article; M.U. Shakarova — analysis and interpretation of the results of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

9. Souza D.C., Machado F. Epidemiology of Pediatric Septic Shock // *J Pediatr Intensive Care*. 2019. Vol. 8, No. 1. P. 3–10. DOI: 10.1055/s-0038-1676634

10. Tan B., Wong J.J.M., Sultana R., et al. Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Pediatr*. 2019. Vol. 173, No. 4. P. 352–361. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.4839

11. Лекманов А.У., Миронов П.И., Руднов В.А., Кулабухов В.В. Современные дефиниции и принципы интенсивной терапии сепсиса у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018. Т. 15, № 4. С. 61–69. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-61-69

12. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA*. 2016. Vol. 315. No. 8. P. 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287

13. Matics T.J., Pinto N.P., Sanchez-Pinto L.N. Association of Organ Dysfunction Scores and Functional Outcomes Following Pediatric Critical Illness // *Pediatr Crit Care Med*. 2019. Vol. 20, No. 8. P. 722–727. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001999

14. Schlapbach L.J., Straney L., Bellomo R., et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit // *Intensive Care Med*. 2018. Vol. 44, No. 2. P. 179–188. DOI: 10.1007/s00134-017-5021-8

15. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 // *Intensive Care Med*. 2013. Vol. 39, No. 2. P. 165–228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8

16. Emr B.M., Alcamo A.M., Carcillo J.A., et al. Pediatric Sepsis Update: How Are Children Different? // *Surg Infect (Larchmt)*. 2018. Vol. 19, No. 2. P. 176–183. DOI: 10.1089/sur.2017.316
17. Wheeler D.S., Wong H.R., Zingarelli B. Pediatric Sepsis — Part I: “Children are not small adults” // *Open Inflamm J*. 2011. Vol. 4. P. 4–15. DOI: 10.2174/1875041901104010004
18. Wheeler D.S. Introduction to Pediatric Sepsis // *Open Inflamm J*. 2011. Vol. 4 (Suppl.1-M). P. 1–3. DOI: 10.2174/1875041901104010001
19. Вельков В.В. Пресепсин — новый высокоэффективный биомаркер сепсиса // *Клинико-лабораторный консилиум*. 2012. № 2(42). С. 56–62.
20. Dewi R., Somaseta D.H., Risan N.A. Procalcitonin, C-Reactive Protein and its Correlation with Severity Based on Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2) Score in Pediatric Sepsis // *Am J Epidemiol Infect Dis*. 2016. Vol. 4, No. 3. P. 64–67. DOI: 10.12691/ajeid-4-3-3
21. Agyeman P.K.A., Schlapbach L.J., Giannoni E., et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study // *The Lancet Child Adolesc Health*. 2017. Vol. 1, No. 2. P. 124–133. DOI: 10.1016/S2352-4642(17) 30010-X
22. Сатвалдиева Э.А., Мухитдинова Х.Н. Госпитальные инфекции у детей: диагностика, профилактика и антимикробная терапия. Ташкент: SHARQ, 2010. С. 218–222.
23. Kuo K-C., Yeh Y-C., Chiu I-M., et al. The clinical features and therapy of community-acquired gram negative bacteremia in children less than three years old // *Pediatr Neonatol*. 2020. Vol. 61, No. 1. P. 51–57. DOI: 10.1016/j.pedneo.2019.05.009
24. Boeddha N.P., Schlapbach L.J., Driessen G.J., et al.; EUCLIDS consortium. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS) // *Crit Care*. 2018. Vol. 22, No. 1. P. 143. DOI: 10.1186/s13054-018-2052-7
25. Hasan G.M., Al-Eyadhy A.A., Temsah M.H.A., et al. Feasibility and efficacy of sepsis management guidelines in a pediatric intensive care unit in Saudi Arabia: A quality improvement initiative // *Int J Qual Health Care*. 2018. Vol. 30, No. 8. P. 587–593. DOI: 10.1093/intqhc/mzy077
26. Donna Mendez R.L. Sepsis in children // *Pediatr Int*. 2000. Vol. 42, No. 5. P. 528–533. DOI: 10.1046/j.1442-200X.2000.01281.x
27. Gupta N., Richter R., Robert S., Kong M. Viral Sepsis in Children // *Front Pediatr*. 2018. Vol. 6. P. 252. DOI: 10.3389/fped.2018.00252
28. Henriquez-Camacho C., Losa J. Biomarkers for Sepsis // *BioMed Res Int*. 2014. Vol. 2014. P. 547818. DOI: 10.1155/2014/547818
29. Medeiros D.N., Ferranti J.F., Delgado A.F., et al. Colloids for the initial management of severe sepsis and septic shock in pediatric patients: A systematic review colloids for the initial management of severe sepsis and septic shock in pediatric patients: A systematic review // *Pediatr Emerg Care*. 2015. Vol. 31, No. 11. P. e11–e16. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000601
30. Balamuth F., Weiss S.L., Neuman M.I., et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children’s hospitals // *Pediatr Crit Care Med*. 2014. Vol. 15, No. 9. P. 798–805. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000225
31. Schlapbach L.J., Kissoon N. Defining pediatric sepsis // *JAMA Pediatr*. 2018. Vol. 172, No. 4. P. 312–314. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208
32. Лекманов А.У., Миронов П.И. Сепсис в педиатрической практике — пора договариваться // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. Т. 65, № 3. С. 131–137. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-131-137
33. Davis A.L., Carcillo J.A., Aneja R.K., et al. American College of Critical Care Medicine Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock // *Crit Care Med*. 2017. Vol. 45, No. 6. P. 1061–1093. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002425
34. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // *Critical Care Medicine*. 2017. Vol. 45, No. 3. P. 486–552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255
35. Назаретян В.В., Лукач В.Н., Куликов А.В. Эффективность сочетанного применения антиоксиданта и глутамина при абдоминальном сепсисе // *Общая реаниматология*. 2017. Т. 13, № 2. С. 52–60. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-52-60
36. Мальцев Д.В. Иммуноглобулинотерапия сепсиса // *Хірургія України*. 2016. № 2. С. 120–130.

REFERENCES

1. Lekmanov AU, Mironov PI, Aleksandrovich YuS, et al. Sepsis in children: federal clinical guideline (draft). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(2):241–293. (In Russ.) DOI: 10.17816/psaic969
2. Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis and teragnostics on the way to personalized medicine. *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. 2015;12(6):60–67. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2015-12-6-60-67
3. Mironov PI, Lekmanov AU. Diagnostic and therapeutic aspects of sepsis in pediatrics from the point SurvivingSepsisCampa. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Reanimatology*. 2013;3(2):38–47. (In Russ.)
4. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al.; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(10):1147–1157. DOI: 10.1164/rccm.201412-23230C
5. Dugani S, Kissoon N. Global advocacy needed for sepsis in children. *Journal of Infection*. 2017;74(Supple 1):S61–S65. DOI: 10.1016/s0163-4453(17) 30193-p.7
6. Mau LB, Bain V. Antimicrobial Therapy in Pediatric Sepsis: What Is the Best Strategy? *Front Pediatr*. 2022;(10):830276. DOI: 10.3389/fped.2022.830276.
7. Plunkett A, Tong J. Sepsis in children. *BMJ*. 2015;350:h3017. DOI: 10.1136/bmj.h3017
8. De Souza DC, Brandão MB, Piva JP. From the International Pediatric Sepsis Conference 2005 to the Sepsis-3 Consensus. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(1):1–5. DOI: 10.5935/0103-507x.20180005
9. Souza DC, Machado F. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care*. 2019;8(1):3–10. DOI: 10.1055/s-0038-1676634
10. Tan B, Wong JJM, Sultana R, et al. Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic

Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*. 2019;173(4):352–361. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.4839

11. Lekmanov AU, Mironov PI, Rudnov VA, Kulabukhov VV. Modern definitions and principles of intensive care for sepsis in children. *Messenger of Anesthesiology and Reanimatology*. 2018;15(4):61–69. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-4-61-69

12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287

13. Matics TJ, Pinto NP, Sanchez-Pinto LN. Association of Organ Dysfunction Scores and Functional Outcomes Following Pediatric Critical Illness. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(8):722–727. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001999

14. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018;44(2):179–188. DOI: 10.1007/s00134-017-5021-8

15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165–228. DOI: 10.1007/s00134-012-2769-8

16. Emr BM, Alcamo AM, Carcillo JA, et al. Pediatric Sepsis Update: How Are Children Different? *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(2):176–183. DOI: 10.1089/sur.2017.316

17. Wheeler DS, Wong HR, Zingarelli B. Pediatric Sepsis — Part I: “Children are not small adults”. *Open Inflamm J*. 2011;4:4–15. DOI: 10.2174/1875041901104010004

18. Wheeler DS. Introduction to Pediatric Sepsis. *Open Inflamm J*. 2011;4(Suppl. 1-M):1–3. DOI: 10.2174/1875041901104010001

19. Velkov BB. Presepsin — new highly effective sepsis biomarker. *Clinical and laboratory consultation*. 2012;2(42):56–62. (In Russ.)

20. Dewi R, Somasetia DH, Risan NA. Procalcitonin, C-Reactive Protein and its Correlation with Severity Based on Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2) Score in Pediatric Sepsis. *Am J Epidemiol Infect Dis*. 2016;4(3):64–67. DOI: 10.12691/ajeid-4-3-3

21. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *The Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(2):124–133. DOI: 10.1016/S2352-4642(17) 30010-X

22. Satvaldieva EA, Mukhitdinova HN. Hospital infections in children: diagnosis, prevention and antimicrobial therapy. Tashkent: SHARQ; 2010. P. 218–222. (In Russ.)

23. Kuo K-C, Yeh Y-C, Chiu I-M, et al. The clinical features and therapy of community-acquired gram negative bacteremia in children less than three years old. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(1):51–57. DOI: 10.1016/j.pedneo.2019.05.009

24. Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, et al.; EUCLIDS consortium. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care*. 2018;22(1):143. DOI: 10.1186/s13054-018-2052-7

25. Hasan GM, Al-Eyadhy AA, Tamsah MHA, et al. Feasibility and efficacy of sepsis management guidelines in a pediatric intensive care unit in Saudi Arabia: A quality improvement initiative. *Int J Qual Health Care*. 2018;30(8):587–593. DOI: 10.1093/intqhc/mzy077

26. Donna Mendez RL. Sepsis in children. *Pediatr Int*. 2000;42(5):528–533. DOI: 10.1046/j.1442-200X.2000.01281.x PMID:11059544

27. Gupta N, Richter R, Robert S, Kong M. Viral Sepsis in Children. *Front Pediatr*. 2018;6:252. DOI: 10.3389/fped.2018.00252

28. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for Sepsis. *BioMed Res Int*. 2014;2014:547818. DOI: 10.1155/2014/547818

29. Medeiros DN, Ferranti JF, Delgado AF, et al. Colloids for the initial management of severe sepsis and septic shock in pediatric patients: A systematic review colloids for the initial management of severe sepsis and septic shock in pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Emerg Care*. 2015;31(11):e11–e16. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000601

30. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children’s hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):798–805. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000225

31. Schlapbach LJ, Kissoon N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):312–314. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208

32. Lekmanov AU, Mironov PI. Pediatric sepsis — time to reach agreement. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):131–137. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-131-137

33. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1061–1093. DOI: 10.1097/CCM.00000000000002425

34. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // Critical Care Medicine. 2017. Vol. 45, No. 3. P. 486–552. DOI: 10.1097/CCM.00000000000002255

35. Nazaretyan VV, Lukach VN, Kulikov AV. The Effectiveness of Combined Use of Antioxidant and Glutamine in Abdominal Sepsis. *General Reanimatology*. 2017;13(2):52–60. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-2-52-60

36. Maltsev DV. Immunoglobulin therapy of sepsis. *Hirurgiya Ukrainy*. 2016;(2):120–130. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

Эльмира Абдусаматовна Сатвалдиева, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии, детской анестезиологии и реаниматологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8448-2670>; eLibrary SPIN: 9896-8364; e-mail: elsatanest@mail.ru.

AUTHORS INFO

Elmira A. Satvaldieva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Pediatric Anesthesiology and Reanimatology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8448-2670>; eLibrary SPIN: 9896-8364; e-mail: elsatanest@mail.ru.

***Отбек Якупджанович Файзиев**, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, детской анестезиологии и реаниматологии; адрес: Узбекистан, 100125, Ташкент, ул. Ш. Бурханова, д. 4; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0847-3585>; eLibrary SPIN: 1925-0828; e-mail: fayziev.otabek@mail.ru

Гулчехра Закиржановна Ашурова, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, детской анестезиологии и реаниматологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6437-8967>; e-mail: gulibaur@gmail.com

Мехри Улашовна Шакарова, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, детской анестезиологии и реаниматологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0968-8780>; e-mail: tpmidar@mail.ru.

Махфуза Убайдуллаевна Исмаилова, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, детской анестезиологии и реаниматологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1710-1057>; e-mail: maxfuza7319@gmail.com

***Otabek Ya. Fayziev**, Assistant of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Pediatric Anesthesiology and Reanimatology; address: 4, Sh. Burkhanov st., Tashkent, 100125, Uzbekistan; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0847-3585>; eLibrary SPIN: 1925-0828; e-mail: fayziev.otabek@mail.ru

Gulchehra Z. Ashurova, Assistant of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Pediatric Anesthesiology and Reanimatology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6437-8967>; e-mail: gulibaur@gmail.com

Mehri U. Shakarova, Assistant of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Pediatric Anesthesiology and Reanimatology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0968-8780>; e-mail: tpmidar@mail.ru

Mahfuza U. Ismailova, Assistant of the Department of Anesthesiology and Reanimatology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1710-1057>; e-mail: maxfuza7319@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author