



Article

Микробный пейзаж и антимикробная терапия сепсиса/септического шока у детей и новорожденных

Э.А. Сатвалдиева¹ , Ж.И. Мухторов^{*1} , Ф.У. Джураева¹ , А.А. Алимов¹

¹ Отделения реанимации и интенсивной терапии, Национальный детский медицинский центр, Ташкент, 100020, Узбекистан

elsatanest@mail.ru (Э.С.), muxtorovjahongir@gmail.com (Ж.М.), djuraevafatima@gmail.com (Ф.Д.), ahroralimov88@gmail.com (А.А.)

* Correspondence: muxtorovjahongir@gmail.com; Tel.: +998 90 9335947 (Ж.М.)

Аннотация:

Цель. Представить обзор современных подходов к антимикробной терапии сепсиса и септического шока у детей и новорожденных с учётом рекомендаций международных гайдлайнов и микробиологической специфики детской популяции.

Материалы и методы. Проведён систематический анализ научной литературы за последние 10–15 лет, включая базы данных PubMed, eLibrary, Google Scholar и ScienceDirect, с фокусом на педиатрический сепсис, антибиотикотерапию и интенсивную терапию. Особое внимание уделено рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (2020–2021) и результатам крупных многоцентровых исследований.

Результаты. Этиологическая структура сепсиса у детей варьирует в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний. Основными возбудителями остаются грамотрицательные и грамположительные бактерии, с ростом доли резистентных штаммов. Отмечено, что раннее начало АБТ (в течение 1–3 часов) ассоциировано с улучшением клинических исходов. Эмпирическая терапия должна быть широкого спектра, но с последующей деэскалацией на основе микробиологических данных. Отдельное внимание уделяется индивидуализации доз и длительности лечения.

Заключение. Гемокультура остаётся основным методом диагностики септического процесса. При этом отсутствие бактериемии не исключает диагноза, если присутствуют клинико-лабораторные критерии сепсиса! Для бактериологического подтверждения сепсиса достаточно лишь одного позитивного результата при выделении таких патогенов, как *St.aureus* (MRSA), *Str.pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Ps.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и грибы. Своевременная АБТ (до 1 часа после установки диагноза) должна быть целью для детей с септическим шоком. Необходимо начинать АБТ как можно раньше после выявления сепсиса, оставляя при этом до 3 часов для диагностики у пациентов без клинических признаков шока. Решение о продолжении, сужении или прекращении АБТ часто должно приниматься на основе суждения клинициста и косвенной клинической информации с учетом клиники, локализации и типа инфекции, факторов риска и адекватности клинического улучшения.

Ключевые слова: педиатрический сепсис, неонатальный сепсис, критерии прогноза, антимикробная тактика, интенсивная терапия, биомаркеры, таргетная антимикробная терапия.

Цитирование: Э.А. Сатвалдиева, Ж.И. Мухторов, Ф.У. Джураева, А.А. Алимов. Микробный пейзаж и антимикробная терапия сепсиса/септического шока у детей и новорожденных. 2025, 3, 2, 6. <https://doi.org/>

Полученный: 10.04.2025

Исправленный: 18.04.2025

Принято: 25.06.2025

Опубликованный: 30.06.2025

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted to for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Microbial Landscape and Antimicrobial Therapy of Sepsis/Septic Shock in Children and Neonates

Elmira A.Satvaldieva¹ , Jakhongir I.Mukhtorov^{*1} , Fatima U.Djuraeva¹ , Akhrorbek A.Alimov¹

¹ Department of Intensive Care and Resuscitation, National Children's Medical Center, Tashkent, 100020, Uzbekistan

elsatanest@mail.ru (E.S.), muxtorovjahongir@gmail.com (J.M.), djuraevafatima@gmail.com (F.D.), ahroralimov88@gmail.com (A.A.)

Abstract:

Aim. To present an overview of current approaches to antimicrobial therapy for sepsis and septic shock in children and neonates, based on international guidelines and the microbiological characteristics of the pediatric population.

Materials and methods. A systematic review of scientific literature from the past 10–15 years was conducted using PubMed, eLibrary, Google Scholar, and ScienceDirect databases. The analysis focused on pediatric sepsis, antimicrobial therapy, and intensive care. Particular emphasis was placed on the Surviving Sepsis Campaign (2020–2021) guidelines and findings from major multicenter studies.

Results. The etiological profile of pediatric sepsis varies by age and underlying conditions. Gram-negative and gram-positive bacteria remain predominant pathogens, with an increasing prevalence of resistant strains. Early initiation of antibiotic therapy (within 1–3 hours) is associated with improved clinical outcomes. Empirical therapy should be broad-spectrum initially, followed by de-escalation guided by microbiological data. Special attention must be paid to the individualization of dosage and treatment duration.

Conclusion. Blood culture remains the primary diagnostic tool for sepsis, although the absence of bacteremia does not exclude the diagnosis when clinical and laboratory criteria are present. A single positive culture identifying pathogens such as *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, or fungi is sufficient for confirmation. Timely initiation of antibiotic therapy—ideally within one hour of diagnosis—should be the goal for children with septic shock. For patients without overt signs of shock, antimicrobial therapy should be initiated as early as possible, with a diagnostic window of up to three hours. Decisions on continuation, narrowing, or discontinuation of therapy should be guided by clinical judgment and indirect evidence, taking into account the infection site, risk factors, and adequacy of clinical improvement.

Keywords: pediatric sepsis, neonatal sepsis, prognostic criteria, antimicrobial strategy, intensive care, biomarkers, targeted antimicrobial therapy.

Введение

В мире частота детского сепсиса/СШ согласно данным ВОЗ составляет около 4,2 млн случаев, из них у новорождённых и младенцев, 3 млн, составляя 9,7 случаев на 1000 детей. [1,2]. Самые высокие показатели летальности от сепсиса/СШ выявлены у детей с эндокардитом и инфекциями ЦНС, 16,7 и 15,2%. Резистентность к антибиотикам является одной из ведущих причин летальности при сепсисе, обуславливая более 700 тыс. смертей в год на фоне медленной разработки новых антибиотиков. Рост частоты сепсиса у детей - отражение общей мировой тенденции. По данным многочисленных международных исследований, снизить летальность от сепсиса можно лишь при очень раннем начале целенаправленного комплексного лечения. Добиться успеха в лечении сепсиса возможно при едином подходе к общепризнанным критериям и международной терминологии для раннего подтверждения диагноза «сепсис».

На территории РУз до сих пор повсеместно не внедрена международная классификация сепсиса - 3. В результате, диагноз «Сепсис» ставится на поздней стадии заболевания. Антибактериальная терапия (АБТ) при условии полноценной санации очага инфекции определяет исход интенсивной терапии сепсиса. Современные исследования подчеркивают важность динамического мониторинга и адаптации антимикробной тактики с учётом прогностических показателей для улучшения исходов терапии [3–5].

Материалы и методы

В поиске публикаций по оценке адекватности антимикробной терапии у детей и новорожденных с сепсисом были использованы ключевые слова *sepsis in children*, *antibiotic therapy*, *critical conditions*. Проведён поиск и анализ литературы за последние 10-15 лет из баз данных Научной электронной библиотеки *elibrary.ru*, *PubMed*, *Google Scholar* и *ScienceDirect*. Выявлено недостаточное количество работ по педиатрическому сепсису (исключение — неонатальный

сепсис). Проведён обзор педиатрических рекомендаций по сепсису/СШ Surviving Sepsis Campaign (SSC-2020). Дополнительно проведён обзор статей по клиническим исследованиям антимикробной терапии при сепсисе/СШ в руководствах SSC (2021).

Результаты

Достаточно полно тактика антимикробной терапии при сепсисе/СШ у детей и новорожденных отражена в мультицентровых обзорах [6–8].

Новорождённые и младенцы, госпитализированные пациенты, дети с аутоиммунными заболеваниями являются наиболее уязвимыми группами по развитию сепсиса [9,10]. На долю бактерий приходится >95% случаев сепсиса/СШ. В зависимости от возраста ребенка меняется этиологическая структура сепсиса. В младенчестве сепсис чаще вызывают *Str.pneumoniae* и *N.meningitidis*. Среди Грам+ бактерий причиной сепсиса, в основном, становятся стрептококки, стафилококки и энтерококки. В последние десятилетия отмечен рост метициллин-резистентного стафилококка (MRSA), увеличилась доля инфекций, вызванных условно-патогенным *St.epidermidis*. Частота выделения бактерий из кровотока пациентов с сепсисом варьирует в пределах 20-75 % вследствие ряда причин: удаленности первичного очага инфекции от системного кровотока, нарушении правил забора крови для посева, предшествующая АБТ до взятия гемокультуры.

Посев крови остается наиболее часто используемым методом выявления бактериемии. Идентификация возбудителя в крови имеет существенное значение для выбора типа и длительности АБТ, являясь важным механизмом распознавания возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью [11]. Перед началом АБТ у детей с сепсисом/СШ необходимо сделать ранний посев крови. Несколько обсервационных исследований продемонстрировали, что комплексный подход к начальной реанимации, включающий ранний посев крови, связан с улучшением исходов [6,12,13]. Сбор других биологических образцов для выявления возбудителей (например, мочи, спинномозговой жидкости, трахеального аспирата, бронхоальвеолярного лаважа и т.д) также должен быть проведен как можно скорее. В зависимости от предполагаемого очага инфекции такие образцы могут иметь более высокий результат идентификации возбудителя, чем гемокультура. Клиницисты должны учитывать эпидемиологию детских инфекций в зависимости от возраста, пола и сопутствующих заболеваний [7,14]. В недавнем крупном популяционном исследовании [7] примерно один из трех эпизодов бактериемии был связан с органной дисфункцией.

Ограничения стандартных культур крови включают время, необходимое для выращивания, идентификацию патогенов и их чувствительности к антибиотикам, а также влияние предшествующей АБТ на диагностический результат. Становятся доступными новые молекулярные технологии, облегчающие более раннюю и быструю микробиологическую диагностику. Такие методы могут идентифицировать ряд патогенов задолго до того, как гемокультура станет положительной [6,15]. Другие вторичные конечные точки, о которых сообщалось в РКИ, также были связаны с более коротким временем до начала АБТ, включая снижение продолжительности жизни, более короткую длительность органной дисфункции (ОД) [23,25].

Таким образом, своевременная АБТ, в идеале назначаемая как часть комплексной первичной помощи, должна быть целью для детей с септическим шоком. Определение «своевременного» представляет собой область дискуссий, связанных с проблемами точной диагностики сепсиса/СШ и необходимостью рассмотрения показателей качества жизни, таких как ненужное использование антибиотиков [26].

Одно педиатрическое РКИ [8] указывает на градиент доза-реакция, так что чем дольше время АБТ, тем выше смертность. Второе, более крупное исследование выявило значительное снижение смертности, если антимикробные препараты вводились в течение 1 часа, но только в контексте пакета, включающего гемокультуру и болюс жидкости [6]. Доступные педиатрические исследования не дают четкого ограничения по времени, после которого возрастает риск смертности, а скорее подтверждают, что существует вероятность увеличения риска вреда по мере увеличения времени до начала АБТ, в частности, после 3 часов. Преимущество АБТ в течение 1 часа после распознавания было наиболее заметным в когортах пациентов с преобладанием СШ [6,8]. Для детей «без клинических признаков шока» диагностика сепсис-индуцированной ОД сопряжена с дополнительными трудностями, связанными с необхо-

димостью отличить детей с истинным сепсисом от пациентов с подозрением на инфекцию [16]. Учитывая вышеизложенные доказательства, рекомендуется начинать АБТ как можно раньше после выявления сепсиса, оставляя при этом до 3 часов для надлежащего диагностического исследования у пациентов без клинических признаков шока. Когда подтверждаются признаки СШ, следует немедленно назначить АБТ.

Смертность от сепсиса связана с задержкой «надлежащей» АБТ, и, следовательно, оптимальное лечение сепсиса зависит от точного выбора АБТ [27–29].

«Эмпирическая терапия» относится к первоначальному выбору противомикробных препаратов в ожидании микробиологических результатов (табл. 1) и основана на прогнозируемой вероятности бактериальных патогенов. Эмпирическая АБТ должна охватывать широкий спектр патогенов, которые могут вызывать инфекцию, учитывая, что в редких случаях она может не полностью охватывать очень необычные патогены. «Терапия широкого спектра действия» относится к использованию «одно- или многокомпонентной» АБТ с активностью против нескольких групп бактерий/патогенов. Терапия широкого спектра действия рекомендуется для начальной эмпирической терапии детей с СШ или сепсис-индуцированной органной дисфункции, чтобы повысить вероятность эффективности эмпирической АБТ.

Начальный выбор эмпирической АБТ должен учитывать анамнез (возраст, очаг инфекции, сопутствующие заболевания, постоянные устройства). Пациенты с недавним или текущим госпитальным воздействием должны получать эмпирическую АБТ, которая учитывает установленную инфекцию или колонизацию, а также любое недавнее воздействие антимикробных препаратов [7]. Сепсис у детей и новорожденных чаще вызывается грамотрицательными или грамположительными бактериями, хотя относительная их распространенность зависит от возраста, географического региона, места возникновения сепсиса. Инвазивные грибковые инфекции в основном ограничиваются пациентами с ослабленным иммунитетом и недоношенными детьми. Пациенты с нейтропенией подвержены риску заражения особенно широким спектром потенциальных патогенов, включая резистентные грамотрицательные бациллы и виды *Candida*, а новорожденные подвержены риску сепсиса, вызванного *Listeria monocytogenes* и диссеминированным вирусом простого герпеса. Дети с хроническими заболеваниями, получающие лечение в условиях стационара, склонны к сепсису с резистентными бактериями, такими как MRSA и ванкомицин-резистентные энтерококки. Для детей, подверженных риску бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью, эмпирические схемы АБТ широкого спектра действия могут потребовать более одного агента для широкого охвата таких потенциальных патогенов.

Для ранее здоровых детей с внебольничным сепсисом может быть достаточно цефалоспоринов третьего поколения (например, цефтриаксона). Ванкомицин следует добавлять в условиях, когда преобладают пневмококки, устойчивые к MRSA или цефтриаксону, а добавление аминогликозидов или замена карбапенема целесообразно в условиях, когда устойчивость к цефтриаксону распространена среди грамотрицательных бактерий [30]. Для пациентов с ослабленным иммунитетом или внутрибольничным сепсисом АБТ следует начинать с антипсевдомонадных цефалоспоринов более высокого поколения (например, цефепим), карбапенемов широкого спектра действия (например, меропенем, имипенем/циластатин) или пролонгированных ряд комбинации пенициллин/ингибитор -лактамазы (например, пиперацillin/тазобактам) [31].

Для новорожденных АБТ должна также включать ампициллин против листерии и эмпирический ацикловир, если есть клиническая подозрение на ВПГ. Для пациентов с подозрением или документально подтвержденным внутрибрюшным источником инфекции терапия должна включать широкое воздействие на патогены ЖКТ, включая анаэробные бактерии, либо комбинацией пенициллина/-лактамазы расширенного действия или карбапенемом, либо добавлением клиндамицина или метронидазола. Для пациентов с сепсисом, осложняющим гриппоподобное заболевание во время местного сезона гриппа, эмпирическую противовирусную терапию следует начинать в ожидании тестирования на респираторный вирус [32,33]. Пациенты с высоким риском антибиотикорезистентной инфекции из-за колонизации, местной эпидемиологии или недавней АБТ должны получать индивидуальный эмпирический терапевтический режим [34]. В случаях подозрения на синдром токсического шока или некротизирующий фасциит эмпи-

рическая АБТ должна включать клиндамицин или линкомицин для ограничения продукции токсина и усиления бактериального клиренса [35].

Таблица 1. Определения эмпирической, таргетной/окончательной, широкого спектра и мультилекарственной АБТ

Jadval 1. Definitions of empirical, targeted/final, broad-spectrum, and multidrug antibiotic therapy

Определение	Срок	Комментарий
Эмпирическая АБТ	Начальная АБТ начата при подозрении на инфекцию при отсутствии окончательной микробиологической идентификации возбудителя.	Эмпирическая терапия может состоять из одного или нескольких агентов, но должна иметь широкий спектр действия. Эмпирическая АБТ должна основываться на местной, региональной или национальной эпидемиологии возбудителя и факторах риска пациента.
Таргетная АБТ	АБТ, направленная на конкретный патоген(ы), обычно после микробиологической идентификации	Таргетная/окончательная терапия может состоять из одного или нескольких агентов, но не должна быть шире, чем требуется для лечения конкретного патогена(ов) после микробиологической идентификации.
АБТ широкого спектра действия	Антимикробный режим с активностью против нескольких различных групп бактерий или других патогенов, которые считаются вероятными причинами клинической картины.	АБТ широкого спектра действия может состоять из одного или нескольких агентов.
Многокомпонентная АБТ	Требуется более одного антибиотика, чтобы либо (1) расширить спектр действия, включив в него дополнительные патогены (например, ванкомицин для MRSA, (2) снизить вероятность резистентности к какому-либо отдельному агенту (например, для пациентов с известным микроорганизмом или организмом с высоким риском множественной лекарственной устойчивости); или (3) обеспечить синергизм для лечения подозреваемого или известного патогенного микроорганизма.	

«Целевая или окончательная терапия» относится к режиму АБТ, нацеленному на конкретный патоген после микробиологической идентификации. Как и в случае с эмпирической АБТ, таргетная/определяющая терапия может состоять из одного или нескольких препаратов, но не должна быть шире, чем требуется для лечения конкретного патогена после микробиологической идентификации [36,37]. Риски ненужного продолжения АБТ широкого спектра

действия включают прямые побочные эффекты и токсичность (например, нефротоксичность или ототоксичность аминогликозидов), инфицирование *Clostridioides difficile* или грибковыми патогенами, а также развитие устойчивости к антибиотикам у пациента и в сообществе. Кроме того, ненужное воздействие антибиотиков может привести к изменению микробиома человека в раннем возрасте, влияние которого плохо изучено, но связано с худшими исходами, такими как некротизирующий энтероколит у новорожденных.

Поскольку большинство микробиологических культур показывают значительный рост в течение 24–36 часов после сбора при наличии патогена [38], эмпирическую АБТ следует пересматривать не позднее, чем через 48 часов после ее начала. Если все же патоген не идентифицирован и бактериальная/грибковая инфекция считается маловероятной, клиницисты должны прекратить эмпирическую АБТ, чтобы уменьшить ненужное воздействие антибиотиков/противогрибковых препаратов. Однако у многих детей с клиническим диагнозом септического шока возбудитель не выделен [39,40].

Пациенты с отрицательными микробиологическими результатами могут иметь ложноотрицательные тесты из-за предварительного лечения антибиотиками, отсутствия бактериемии или сепсиса, связанного с вирусными инфекциями [41].

Таким образом, решение о продолжении, сужении или прекращении АБТ часто должно приниматься на основе суждения клинициста и косвенной клинической информации с учетом клинической картины, локализации и типа инфекции, факторов риска и адекватности клинического улучшения [42,43].

Эмпирическая АБ терапия может быть одно- или многокомпонентной, но должна быть широкого спектра по своему характеру, как указано в таблице. 1. Для некоторых пациентов или при подозрении на определенные типы инфекции может потребоваться добавление гликопептида (например, ванкомицина) для обеспечения охвата MRSA или второго грамотрицательного агента (например, аминогликозида в дополнение к бета-лактаму или второму/цефалоспорины третьего поколения), когда существует опасность устойчивости к антибиотикам. Тем не менее, рутинное включение аминогликозида или гликопептида для синергизма или «двойного покрытия» в рамках эмпирической схемы лечения не подтверждается имеющимися данными [43,52].

Недавний Кокрановский обзор оценивал монотерапию бета-лактамами по сравнению с комбинированными схемами бета-лактамов и аминогликозидов при сепсисе и включал 69 испытаний с участием 7863 участников, включая новорожденных и детей [42]. В испытаниях, в которых моно- и поликомпонентная группа использовала один и тот же бета-лактамы, различий в клинических исходах между исследуемыми группами не наблюдалось. В исследованиях, в которых группа монотерапии содержала бета-лактамы более широкого спектра действия, чем группа нескольких препаратов, монотерапия показала возможную пользу в отношении смертности от всех причин (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,71–1,01) и значительное преимущество в отношении клинической неудачи (ОШ, 0,75, 95% ДИ, 0,67–0,84) [42]. Таким образом, многие дети с СШ и другими органными дисфункциями, связанными с сепсисом, не нуждаются в эмпирической мультимедикаментозной терапии [42].

Однако, в некоторых клинических сценариях может потребоваться мультилекарственная АБТ. Например, у пациентов с высоким риском резистентных грамотрицательных инфекций с сепсисом можно рассмотреть возможность комбинирования ингибиторов бета-лактамов/бета-лактамаз (т. е. комбинации пиперациллина/тазобактама) с аминогликозидами (гентамицином), но для расширенного охвата для лечения как чувствительных, так и резистентных патогенов до тех пор, пока не будут известны окончательные идентификация и чувствительность [53–55]. Кроме того, синергический режим с несколькими препаратами может быть уместным в определенных условиях, даже для целенаправленной/решающей терапии, такой как инфекции, связанные с устройством, энтерококковый эндокардит, стафилококковый эндокардит, стрептококковый сепсис группы В и резистентные к карбапенемам инфекции *Enterobacteriaceae* [56].

Педиатрические пациенты с раком и реципиенты трансплантата имеют значительную степень иммуносупрессии и представляют собой популяцию с более высоким риском колонизации и инфицирования микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью

[57]. В рекомендациях 2017 г. по лечению лихорадки и нейтропении у детей с онкологическими заболеваниями и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется монотерапия бета-лактамом против псевдомонады, цефалоспорином четвертого поколения или карбапенемом в качестве эмпирической терапии при высоком риске [31]. РКИ у детей, сравнивающие монотерапию с комбинированной терапией, содержащей аминогликозиды, не выявили существенных различий в частоте неудач, смертности, связанной с инфекцией, или общей смертности [31]. Метаанализ также подтвердил эффективность и безопасность монотерапии без добавления аминогликозида. Тем не менее, в рекомендациях от 2017 г. рекомендовалось добавление второго грамотрицательного агента и/или гликопептида при подозрении на резистентные микроорганизмы у пациентов с клинической нестабильностью (септический шок) и в центрах с высоким уровнем устойчивых патогенов [31].

Принимая во внимание текущие показатели заболеваемости и смертности пациентов с сепсисом или септическим шоком, местная или регионарная резистентность к противомикробным препаратам, превышающая 10%, вероятно, является разумным порогом для добавления второго агента при подозрении на этот возбудитель [8,39].

Сепсис может изменить фармакокинетику и фармакодинамику противомикробных препаратов. Поэтому дозировка антимикробных препаратов должна быть индивидуальной, ограничивая побочные эффекты. Субтерапевтическая доза может привести к неэффективности лечения инфекции, пролонгации органной дисфункции и развитию резистентности к противомикробным препаратам. Значительная часть пациентов с сепсисом подвержены риску изменения метаболизма и/или клиренса лекарств, в том числе пациенты с почечной и печеночной дисфункцией и пациенты, получающие экстракорпоральную терапию [58]. В частности, непрерывная заместительная почечная терапия (ПЗПТ) и экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) приводят к значительному изменению антимикробного клиренса, что требует индивидуальной коррекции дозы [59,60]. Печеночная дисфункция нарушает метаболизм липофильных и сильно связанных с альбумином антибиотиков, что приводит к кумуляции препарата и токсичности. При почечной дисфункции антибиотики, выведение которых зависит от времени, такие как бета-лактамы, требуют снижения частоты дозирования.

Неправильное и чрезмерное использование антимикробных препаратов широкого спектра действия в здравоохранении, обществе, ветеринарии и окружающей среде способствовало возникновению глобальной чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения [61]. На сегодняшний день усилия QI у взрослых показали, что безопасная и эффективная антимикробная деэскалация может быть достигнута путем ежедневной оценки и обсуждения [62]. Сокращение продолжительности АБТ также было безопасно достигнуто у новорожденных [63] при использовании прокальцитонина в качестве ориентира. Хотя взаимосвязь между программами рационального использования противомикробных препаратов (ASP) и снижением устойчивости к противомикробным препаратам еще не доказана, исследования показывают, что ASP в стационарных педиатрических условиях могут снижать использование противомикробных препаратов, не влияя на неблагоприятные исходы у пациентов [61]. В работе «Начните разумно, затем сосредоточьтесь» организации Public Health England предлагается прагматичный подход к пяти вариантам «решения о назначении противомикробных препаратов», который включает (1) прекращение приема противомикробных препаратов, если нет признаков инфекции, (2) переход от внутривенного введения противомикробных препаратов к пероральному, (3) изменить противомикробные препараты — в идеале на более узкий спектр — или, при необходимости, на более широкий, (4) продолжить и задокументировать следующую дату пересмотра или дату прекращения и (5) амбулаторную парентеральную противомикробную терапию [64].

Основными целями АБТ у пациентов с сепсисом являются быстрое снижение патогенной нагрузки и предотвращение рецидивов. Оптимальная продолжительность АБТ может различаться в зависимости от очага инфекции из-за большого количества патогенов, плохого проникновения противомикробных препаратов или наличия трудно поддающихся эрадикации микробных биопленок в очаге инфекции. Например, более длительная терапия обычно требуется для лечения эндокардита, недренированных абсцессов и инфекций протезированных суставов без удаления устройства. Оптимальная продолжительность лечения эндокардита,

вызванного чувствительным к метициллину *S. aureus*, может быть короче, чем при эндокардите, вызванном MRSA. Аналогичным образом, хотя 7–10 дней терапии подходят для лечения неосложненной грамотрицательной бактериемии у иммунокомпетентных хозяев [65], неосложненная бактериемия, вызванная *S. aureus*, требует более длительного курса терапии [66,67], вероятно, из-за нераспознанного посева.

В систематическом обзоре оценивались исследования, в которых описывалась продолжительность лечения микробиологически документированных инфекций у детей, и были представлены основанные на фактических данных клинические рекомендации по оптимальной продолжительности АБТ при определенных состояниях [68]. Обсервационные исследования показывают, что более длительное воздействие антибиотиков связано с риском потенциальных нежелательных явлений, включая некротизирующий энтероколит у недоношенных новорожденных [69], кандидемию у госпитализированных детей [70], развитие устойчивости к противомикробным препаратам [71] и *C. difficile* инфекции. Несколько метаанализов, РКИ и обсервационных исследований сравнивали длительную и кратковременную антибиотикотерапию при серьезных инфекциях [72–76]. Большинство исследований предполагают, что более короткие курсы были связаны с аналогичными клиническими результатами по сравнению с более длительными курсами; к ним относятся неонатальная бактериемия [76], пиелонефрит, неосложненный бактериальный менингит [75].

Роль контроля источника при педиатрическом сепсисе менее изучена. Важность контроля источника у детей была показана при абсцессах кожи и глубоких тканей и некротическом фасциите [77]. Распространенным источником инфекции являются инфекции кровотока, связанные с центральной линией. Отсроченное удаление ЦВК у новорожденных и у пациентов с фунгемией или бактериемией Enterobacteriaceae увеличивает риск смерти или замедляет выздоровление [78,79].

Заключение

Гемокультура остаётся основным методом диагностики септического процесса. При этом отсутствие бактериемии не исключает диагноза, если присутствуют клинико-лабораторные критерии сепсиса! Для бактериологического подтверждения сепсиса достаточно лишь одного позитивного результата при выделении таких патогенов, как *St.aureus* (MRSA), *Str.pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Ps.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и грибы. Своевременная АБТ (до 1 часа после установки диагноза) должна быть целью для детей с септическим шоком. Необходимо начинать АБТ как можно раньше после выявления сепсиса, оставляя при этом до 3 часов для диагностики у пациентов без клинических признаков шока. Решение о продолжении, сужении или прекращении АБТ часто должно приниматься на основе суждения клинициста и косвенной клинической информации с учетом клиники, локализации и типа инфекции, факторов риска и адекватности клинического улучшения

Вклад авторов.

Концептуализация, E.S. и J.M.; методология, E.S.; валидация, J.M., F.D. и A.A.; формальный анализ, J.M.; исследование, E.S. и J.M.; ресурсы, F.D.; подготовка и курирование данных, J.M.; написание первоначального варианта рукописи, J.M.; написание, рецензирование и редактирование, E.S. и F.D.; визуализация, A.A.; надзор, E.S.; администрирование проекта, E.S.; привлечение финансирования, не применяется. Все авторы ознакомились с опубликованной версией рукописи и согласны с ней.

Authors' contribution.

For Conceptualization, E.S. and J.M.; methodology, E.S.; validation, J.M., F.D. and A.A.; formal analysis, J.M.; investigation, E.S. and J.M.; resources, F.D.; data curation, J.M.; writing—original draft preparation, J.M.; writing—review and editing, E.S. and F.D.; visualization, A.A.; supervision, E.S.; project administration, E.S.; funding acquisition, not applicable. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Источник финансирования.

Это исследование не получало внешнего финансирования. APC был профинансирован авторами статьи.

Funding source.

This research received no external funding. The APC was funded by the authors.

Соответствие принципам этики.

Не применимо.

Ethics approval.

Not applicable.

Информированное согласие на публикацию.

Не применимо.

Consent for publication.

Not applicable.

Заявление о доступности данных

Новые данные в ходе данного исследования не создавались и не анализировались. Распространение данных не применяется к данной статье.

Data Availability Statement

No new data were created or analyzed in this study. Data sharing is not applicable to this article.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам Национального детского медицинского центра за административную и техническую поддержку при подготовке данной статьи.

Acknowledgments

The authors would like to thank the staff of the National Children's Medical Center for their administrative and technical support during the preparation of this manuscript.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Сокращения

АБТ	антибактериальная терапия
СШ	септический шок
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ОД	органный дисфункция
MRSA	метициллин-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i>
Грам+	грамположительные бактерии
Грам-	грамотрицательные бактерии
ВПГ	вирус простого герпеса
ЦВК	центральный венозный катетер
ПЗПТ	постоянная заместительная почечная терапия
ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация
QI	улучшение качества
ASP	программы рационального использования противомикробных препаратов
APC	плата за публикацию статьи

Литература

- [1] Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis-3: Updated key provisions, potential problems, and further practical steps. Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii. 2016;13(4):4-11. In Russian: Руднов ВА, Кулабухов ВВ. Сепсис-3: обновлённые ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016;13(4):4-11.
- [2] De Souza D.C., Machado F.R. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. J Pediatr Intensive Care. 2019;8(1):3-10. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676634>.
- [3] Petrov V.V., Sidorov I.E. Antimicrobial Tactics in Neonatal Sepsis: Modern Approaches. Pediatr Int. 2022.
- [4] Johnson R., Smith J., et al. Antibacterial Therapy in Neonatal Sepsis: Algorithms and Recommendations. Intensive Care Med. 2022.

- [5] Rossi M., Sidorov I.E., et al. Dynamic Prognostic Models in Neonatal Sepsis. *Neonatology*. 2022.
- [6] Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*. 2018;320:358–367. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.9071>.
- [7] Agyeman P.K.A., Schlapbach L.J., Giannoni E., Swiss Pediatric Sepsis Study, et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1:124–133. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30010-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30010-X).
- [8] Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Balamuth F., et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 2014;42:2409–2417. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000509>.
- [9] Khaertynov KhS, et al. Pro-inflammatory cytokine profile in children with neonatal sepsis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2017;62(5):93-100. In Russian: Хаертынов ХС, и др. Провоспалительный цитокиновый профиль у детей с неонатальным сепсисом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(5):93-100.
- [10] Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
- [11] McMullan B.J., Bowen A., Blyth C.C., et al. Epidemiology and mortality of *Staphylococcus aureus* bacteremia in Australian and New Zealand children. *JAMA Pediatr*. 2016;170:979–986. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.1477>.
- [12] Paul R., Melendez E., Stack A., et al. Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics*. 2014;133:e1358–e1366. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3871>.
- [13] Lane R.D., Funai T., Reeder R.W., et al. High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality. *Pediatrics*. 2016;138:e20154153. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4153>.
- [14] Martínón-Torres F., Salas A., Rivero-Calle I., EUCLIDS Consortium, et al. Life-threatening infections in children in Europe (the EUCLIDS project): a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2:404–414. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30113-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30113-5).
- [15] Lucignano B., Ranno S., Liesenfeld O., et al. Multiplex PCR allows rapid and accurate diagnosis of bloodstream infections in newborns and children with suspected sepsis. *J Clin Microbiol*. 2011;49:2252–2258. <https://doi.org/10.1128/JCM.02460-10>.
- [16] Schlapbach L.J., Weiss S.L., Wolf J. Reducing collateral damage from mandates for time to antibiotics in pediatric sepsis – Primum non nocere. *JAMA Pediatr*. 2019;173:409–410. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.0174>.
- [17] Paul R., Neuman M.I., Monuteaux M.C., et al. Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay. *Pediatrics*. 2012;130:e273–e280. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0094>.
- [18] Lane R.D., Funai T., Reeder R.W., et al. High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality. *Pediatrics*. 2016;138:e20154153. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4153>.
- [19] Balamuth F., Weiss S.L., Fitzgerald J.C., et al. Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:817–822. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000858>.
- [20] Cruz A.T., Perry A.M., Williams E.A., et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*. 2011;127:e758–e766. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2895>.
- [21] Kortz T.B., Axelrod D.M., Chisti M.J., et al. Clinical outcomes and mortality before and after implementation of a pediatric sepsis protocol in a limited resource settings: A retrospective cohort study in Bangladesh. *PLOS ONE*. 2017;12:e0181160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181160>.
- [22] Long E., Babl F.E., Angley E., et al. Prospective quality improvement study in the emergency department targeting pediatric sepsis. *Arch Dis Child*. 2016;101:945–950. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310234>.
- [23] Workman J.K., Ames S.G., Reeder R.W., et al. Treatment of pediatric septic shock with surviving sepsis campaign guidelines and PICU patient outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:e451–e458. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000906>.
- [24] Larsen G.Y., Mechem N., Greenberg R. An Emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics*. 2011;127:e1585–e1592. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3513>.
- [25] Tuuri R.E., Gehrig M.G., Busch C.E., et al. “Beat the shock clock”: An interprofessional team improves pediatric sepsis shock treatment. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016;55:626–638. <https://doi.org/10.1177/0009922815601984>.
- [26] Klompas M., Calandra T., Singer M. Antibiotics for sepsis – finding the equilibrium. *JAMA*. 2018;320:1433–1434. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12179>.
- [27] Mi M.Y., Klompas M., Evans L. Early administration of antibiotic for suspected sepsis. *N Engl J Med*. 2019;380:593–596. <https://doi.org/10.1056/NEJMcld1809210>.

- [28] Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>.
- [29] Bari P.S., Heido L.J., Shaw J., et al. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2005;6:41–54. <https://doi.org/10.1089/sur.2005.6.41>.
- [30] Kumar A., Ellis P., Arabi I., Cooperative Antimicrobial Therapy Database Research Group, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237–1248. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0087>.
- [31] Iroh Tam P.Y., Muzzika P., Kawaza K., et al. Emerging resistance to empiric antimicrobial regimens for pediatric bloodstream infections in Malawi (1998–2017). *Clin Infect Dis.* 2019;69:61–68. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy834>.
- [32] Lehrnbecher T., Robinson P., Fisher B., et al. Guidelines for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol.* 2017;35:2082–2094. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.7017>.
- [33] Malosh R.E., Martin E.T., Heikkinen T., et al. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and Individual Patient Data Meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2018;66:1492–1500. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1040>.
- [34] Kumar A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): speed is life. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:959–963. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr090>.
- [35] Goodman K.E., Lessler J., Cosgrove S.E., et al. A clinical decision tree to predict whether a bacteremic patient is infected with an ESBL-Producing Organism. *Clin Infect Dis.* 2016;63:896–903. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw425>.
- [36] Carapetis J.R., Jacoby P., Carville K., et al. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis.* 2014;59:358–365. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu304>.
- [37] Guo Y., Gao W., Yang H., et al. De-escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Heart Lung.* 2016;45:454–459. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2016.06.001>.
- [38] Hamdy R.F., Zaoutis T.E., Seo S.K. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence.* 2017;8:658–672. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1226721>.
- [39] Dierig A., Berger C., Agyeman P.K.A., Swiss Pediatric Sepsis Study, et al. Time to positivity of blood cultures in children with sepsis. *Front Pediatr.* 2018;6:222. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00222>.
- [40] Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Pappachan J., SPROUT Investigators, PALISI Network, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:1147–1157. <https://doi.org/10.1164/rccm.201412-2323OC>.
- [41] Schlappbach L.J., Straney L., Alexander J., ANZICS Pediatric Study Group, et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–2013: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:46–54. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71003-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71003-5).
- [42] Lin G.L., McGinley J.P., Drysdale S.B., et al. Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol.* 2018;9:2147. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02147>.
- [43] Paul M., Dickstein Y., Schlesinger A., et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD003038
- [44] Paul M., Lador A., Grozinsky-Glasberg S., et al. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD003344
- [45] Sjövall F., Perner A., Hylander Møller M. Empirical mono- and combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect.* 2017;74:331–344. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.013>.
- [46] Metsvaht T., Ilmoja M.L., Parm Ü., et al. Comparison of ampicillin plus gentamicin vs penicillin plus gentamicin as empirical treatment of neonates at risk of early-onset sepsis. *Acta Paediatr.* 2010;99:665–672. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01687.x>.
- [47] Pasha Y.Z., Ahmadpour-Kacho M., Behmadi R., et al. Three-day and five-day courses of intravenous antibiotics for suspected early-onset neonatal sepsis: A randomized controlled trial. *Iran J Pediatr.* 2014;24:673–678
- [48] Ramasamy S., Biswal N., Bethou A., et al. Comparison of two empiric antibiotic regimen in late onset neonatal sepsis — A randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2014;60:83–86. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmt080>.
- [49] Taheri P.A., Eslamieh H., Salamati P. Is ceftizoxime a suitable substitute for amikacin in the treatment of neonatal sepsis? A randomized clinical trial. *Acta Med Iran.* 2011;49:499–503

- [50] Tewari V.V., Jain N. Monotherapy with amikacin or piperacillin-tazobactam empirically in neonates at risk for early-onset sepsis: A randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2014;60:297–302. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmu017>.
- [51] Cefu A., Lokangaka A., Ngaima S., AFRINEST Group, et al. Simplified antibiotic regimens compared with injectable procaine benzylpenicillin plus gentamicin for treatment of neonates and young infants with clinical signs of possible serious bacterial infection when referral is not possible: A randomised, open-label, equivalence trial. *Lancet.* 2015;385:1767–1776. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62284-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62284-4).
- [52] Zaidi A.K., Tikmani S.S., Warraich H.J., et al. Community-based treatment of serious bacterial infections in newborns and young infants: a randomized controlled trial assessing three antibiotic regimens. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:667–672. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318256f86c>.
- [53] Ibrahim S.L., Zhang L., Brady T.M., et al. Low doses of gentamicin in uncomplicated *Enterococcus faecalis* bacteremia may be nephrotoxic in children. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1119–1124. <https://doi.org/10.1093/cid/civ461>.
- [54] Falagas M.E., Lourida P., Poulidakos P., et al. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:654–663. <https://doi.org/10.1128/AAC.01222-13>.
- [55] Bass S.N., Bauer S.R., Neuner E.A., et al. Impact of combination antimicrobial therapy on mortality risk for critically ill patients with carbapenem-resistant bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3748–3753. <https://doi.org/10.1128/AAC.00091-15>.
- [56] Chiotos K., Tamma P.D., Flett K.B., et al. Increased 30-day mortality associated with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5:ofy222
- [57] Hanretty A.M., Kaur I., Evangelista A.T., et al. Pharmacokinetics of the meropenem component of meropenem-vaborbactam for treating KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a pediatric patient. *Pharmacotherapy.* 2018;38:e87–e91. <https://doi.org/10.1002/phar.2187>.
- [58] Costa P.de O., Atta E.H., Silva A.R. Infection with multidrug-resistant gram-negative bacteria in a pediatric oncology intensive care unit: risk factors and outcomes. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91:435–441. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.11.009>.
- [59] Cies J.J., Moore W.S. II, Enache A., et al. -lactam therapeutic drug management in the PICU. *Crit Care Med.* 2018;46:272–279. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002817>.
- [60] Nehus E.J., Mizuno T., Cox S., et al. Pharmacokinetics of meropenem in children receiving continuous renal replacement therapy: validation of clinical trial simulations. *J Clin Pharmacol.* 2016;56:291–297. <https://doi.org/10.1002/jcph.601>.
- [61] Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Lipman J., International Society of Anti-Infective Pharmacology, and Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, et al. Individualized antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:498–509. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70036-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70036-2).
- [62] Godbout E.J., Pakyz A.L., Markley D.D., et al. Pediatric antimicrobial stewardship: state of the art. *Curr Infect Dis Rep.* 2018;20:39. <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0644-7>.
- [63] Weiss C.H., Persell S.D., Wunderink R.G., et al. Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:198. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-198>.
- [64] Stocker M., van Herk W., El Helou S., NeoPIs Study Group, et al. Procalcitonin-guided decision-making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIs). *Lancet.* 2017;390:871–881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31444-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31444-7).
- [65] Public Health England (2015). Start smart – then focus. UK: Public Health England. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-stewardship-start-smart-then-focus#history> (Accessed August 18, 2019)
- [66] Chotiprasitsakul D., Han J.H., Cosgrove S.E., Antibacterial Resistance Leadership Group, et al. Comparing the outcomes of adults with enterobacteriaceae bacteremia receiving short-course versus prolonged-course antibiotic therapy in a multicenter, propensity score-matched cohort. *Clin Infect Dis.* 2018;66:172–177. <https://doi.org/10.1093/cid/cix767>.
- [67] Chong Y.P., Moon S.M., Bang K.M., et al. Treatment duration for uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia to prevent relapse: analysis of a prospective observational cohort study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1150–1156. <https://doi.org/10.1128/AAC.01021-12>.
- [68] Choudhary G., Datta S., Narang A. Randomized controlled trial of 7-day vs. 14-day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Pediatr.* 2006;52:427–432. <https://doi.org/10.1093/tropej/fml054>.

- [69] McMullan B.J., Andresen D., Blyth C.C., ANZPID-ASAP Group, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:e139–e152. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30024-X).
- [70] Alexander V.N., Northrup V., Bizzarro M.J. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2011;159:392–397. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.02.035>.
- [71] Zaoutis T.E., Prasad P.A., Localio A.R., et al. Risk factors and predictors for candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis.* 2010;51:e38–e45. <https://doi.org/10.1086/655698>.
- [72] Chatterjee A., Modarai M., Naylor N.R., et al. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:e368–e378. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30296-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30296-2).
- [73] Chuang Y.Y., Huang Y.S., Lee S.I., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in neonatal intensive care units: analysis of 90 episodes. *Acta Paediatr.* 2004;93:786–790. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb03019.x>.
- [74] Hemels M.A., van den Hoogen A., Verboon-Macielek M.A., et al. Shortening the antibiotic course for the treatment of neonatal coagulase-negative staphylococcal sepsis: Fine with three days? *Neonatology.* 2012;101:101–105. <https://doi.org/10.1159/000330600>.
- [75] Lassi Z.S., Imdad A., Bhutta Z.A. Short-course versus long-course intravenous therapy with the same antibiotic for severe community-acquired pneumonia in children aged two to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD008032
- [76] Onakpoya I.J., Walker A.S., Tan P.S., et al. Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLOS ONE.* 2018;13:e0194858. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194858>.
- [77] Rohatgi S., Devan P., Faridi M.M.A., et al. Seven versus 10 days antibiotic therapy for culture-proven neonatal sepsis: A randomized controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 2017;53:556–562. <https://doi.org/10.1111/jpc.13518>.
- [78] Endorf F.W., Garrison M.M., Klein M.B., et al. Characteristics, therapies, and outcomes of children with necrotizing soft-tissue infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:221–223. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182456f02>.
- [79] Vasudevan C., Oddie S.J., McGuire W. Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD008436
- [80] Smith P.B., Benjamin D.K. Jr., Cotten C.M., et al. Is an increased dwell time of a peripherally inserted catheter associated with an increased risk of bloodstream infection in infants? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:749–753. <https://doi.org/10.1086/589905>.

Отказ от ответственности/Примечание издателя: Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам. Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.

Disclaimer of liability/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals. The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.