

**Якімішен О. О.**, лікар-анестезіолог відділення хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку, <https://orcid.org/0000-0002-0634-3579>

**Бойко С. М.**, завідувач відділення реанімації № 3 хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку, <https://orcid.org/0000-0002-6223-1918>

**Малишева Т. А.**, лікар-лаборант, завідувач мікробіологічної лабораторії, <https://orcid.org/0000-0001-5900-2447>

**Гойдра А. П.**, лікар-анестезіолог відділення хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку, <https://orcid.org/0000-0003-4242-5173>

**Труба Я. П.**, канд. мед. наук, завідувач відділу хірургічного лікування вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку, <https://orcid.org/0000-0001-5214-408X>

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

## **Аналіз випадків інфікування полірезистентною *Klebsiella pneumoniae* у дітей з вродженими вадами серця**

**Резюме.** *Klebsiella pneumoniae* є однією з основних причин госпітальних інфекцій (пневмонія, інфекції сечовивідних шляхів, інфекції крові) у дітей з вродженими вадами серця (ВВС) у відділенні інтенсивної терапії. Полірезистентні штами значно ускладнюють прогноз та лікування, але за умови раціональної антибіотикотерапії можливо досягнути ефективних результатів лікування.

**Мета роботи** – провести аналіз виявлення різних штамів *K. pneumoniae* у дітей з ВВС у відділенні інтенсивної терапії та принципів антибіотикотерапії під час лікування інфекцій, зумовлених ними.

**Матеріали та методи.** За період 2018–2020 рр. у відділенні хірургії ВВС у новонароджених та дітей молодшого віку ДУ «НІССХ ім. М. М. Амосова НАМН» було проліковано 2548 пацієнтів, з них мікробіологічне дослідження виконано у 370 дітей (до 3 років).

Методика виявлення збудника: бактеріологічний посів (мокротиння, кров), досліджуваного матеріалу на спеціальні живильні середовища, пристосовані для росту бактерій, залишали в бактеріологічному аналізаторі VITEK-2 на 72 години. Якщо збудник був виділений, то середовище росту вважалося позитивним, а з утвореними колоніями проводили тести на чутливість до антибіотиків.

**Результати дослідження.** У 277 (75 %) дітей отримали позитивний бактеріальний результат, з них *K. pneumoniae* виявлена у 98 (25 %) пацієнтів, у 138 дослідженнях.

У результаті проведеного аналізу даних бактеріологічного дослідження за 2018–2020 рр. отримані дані: *Klebsiella pneumoniae* – 79 (57 %), *K. pneumoniae*, яка виробляє β-лактамази розширеного спектра – 47 (34 %), карбапенем-резистентна *K. pneumoniae* – 11 (8 %), мультирезистентна *K. pneumoniae* – 1 (1 %).

Після отримання результатів аналізу на чутливість призначали стандартну або специфічну терапію, узгоджену з рекомендаціями щодо лікування інфекцій, зумовлених *K. pneumoniae* та її чутливістю до препаратів.

**Висновки.** Важливо при лікуванні інфекції дотримуватися правил раціональної антибіотикотерапії (враховувати чутливість збудників, фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості препаратів).

Поширення карбапенем-резистентних штамів мікроорганізмів призводить до втрати можливості використання карбапенемів як антибіотиків резерву, що значно ускладнює лікування інфекцій, а цефтазидим/авібактам має бути препаратом вибору у відділеннях, де кількість карбапенем-резистентних штамів становить/перевищує 20 %.

**Ключові слова:** *K. pneumoniae*, госпітальна інфекція, антибіотикорезистентність, карбапенем-резистентні штами, β-лактамази розширеного спектра, цефтазидим/авібактам.

**Вступ.** За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), проблема стійкості до антибактеріальних препаратів являє собою глобальну загрозу для здоров'я і розвитку населення. Неправильне та надмірне застосування антибіотиків призводить до більш тривалого перебігу інфекційних захворювань, подовження терміну госпіталізації і, як наслідок, спричинює значні економічні витрати [1].

Відсутність ефективних протимікробних препаратів створює підвищену загрозу успіху сучасної медицини в лікуванні інфекцій, у тому числі при виконанні високотехнологічних хірургічних втручань, таких як кардіохірургічні [2].

У 2015 році ВООЗ був прийнятий глобальний план дій з боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів. До нього долучилося багато країн світу із зобов'язанням розробити і здійснювати багатосекторальні плани дій на національному рівні відповідно до рамкових принципів глобального плану дій [3]. У березні 2019 року Національний план дій з боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів був схвалений та прийнятий урядом України [4].

Ставлячи на меті пріоритетні розробки нових антибіотиків для подолання проблеми антибіотикорезистентності, у 2017 році ВООЗ визначила 12 найнебезпечніших бактерій. Перше місце серед них, із критичним рівнем пріоритетності, займають карбапенем-резистентні штами *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та представники *Enterobacteriaceae*, такі як *Klebsiella pneumoniae* та *Escherichia coli*, що продукують β-лактамази розширеного спектра дії [5].

*Klebsiella pneumoniae* – належить до роду *Klebsiella*, сімейства *Enterobacteriaceae*, грамнегативна, факультативно-анаеробна паличкоподібна бактерія. Виділена в 1882 році німецьким мікробіологом Карлом Фрідлендером.

У значного відсотка людей вона колонізує глотку та шлунково-кишковий тракт як частина нормальної бактеріальної флори. В медичних закладах госпітальні штами можуть поширюватися через руки медпрацівників та медобладнання. Поширення *K. pneumoniae* у дихальних шляхах пов'язане з ендотрахеальною інтубацією під час операції, довгим перебуванням на штучній вентиляції легень, у сечових шляхах – тривалим використанням сечових катетерів. Зустрічаються головним чином у пацієнтів зі зниженою резистентністю та при неконтрольованому використанні антимікробних засобів, спричинюючи пневмонію, цистит, емпієму плеври, остеомієліт, менингоенцефаліт, сепсис.

Останнім часом тривогу викликає швидке поширення штамів *K. pneumoniae*, які продукують β-лактамази розширеного спектра, що мають стійкість до цефалоспоринів 3–4-го покоління й здатні її

передавати. Це небезпечно тим, що з'являються і карбапенем-резистентні штами. Ці штами *K. pneumoniae* за останні 10 років швидко почали поширюватися не лише країнами Європи, а й усього світу. Стійкість їх до колістину визначається наявністю гена MCR-1, який було виділено не тільки в *K. pneumoniae*, а й у *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa* [6].

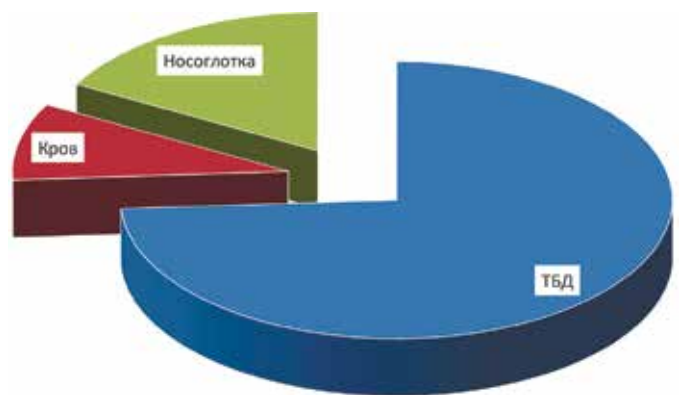
В Україні 50 % ізолятів *K. pneumoniae* резистентні до цефалоспоринів 3-го покоління і 50 % – до карбапенемів, а 20–50 % ізолятів *Escherichia coli* резистентні до фторхінолонів, 25–50 % – до цефалоспоринів 3-го покоління, 5–10 % – до карбапенемів. Це вказує на найгіршу ситуацію в Європі [7].

**Мета роботи** – провести аналіз виявлення різних штамів *K. pneumoniae* у дітей з вродженими вадами серця (ВВС) у відділенні інтенсивної терапії та принципів антибіотикотерапії під час лікування інфекцій, зумовлених ними.

**Матеріали та методи.** За період 2018–2020 рр. у відділенні хірургії ВВС у новонароджених та дітей молодшого віку ДУ «НІССХ ім. М. М. Амосова НАМН» було проліковано 2548 пацієнтів, з них мікробіологічне дослідження виконано у 370 дітей віком до 3 років (згідно з внутрішнім локальним протоколом при поступленні проводять скринінг флори носоглотки). У 277 (75 %) дітей отримали позитивний бактеріальний результат, з них *K. pneumoniae* виявлена у 98 (25 %) пацієнтів – 138 позитивних результатів.

*K. pneumoniae* виділена з таких біологічних матеріалів: 102 (74 %) результати – з трахеобронхіального дерева, 24 (17 %) – з носоглотки, 12 (9 %) – з крові (рисунк 1).

Методика виявлення збудника: бактеріологічний посів (мокротиння, кров), досліджуваного матеріалу на спеціальні живильні середовища, пристосовані для росту бактерій, залишали в бактеріологічному аналізаторі VITEK-2 на 72 години. Якщо збудник був виділений, то середовище росту вважалося позитивним, а з



**Рисунок 1.** Розподіл отриманих позитивних результатів за біологічними матеріалами

Примітка. ТБД – трахеобронхіальне дерево.

утвореними колоніями проводили тести на чутливість до антибіотиків.

Для визначення штамів *K. pneumoniae* використовували просочені антибіотиками диски фірми Liofilchem s.r.l. (Італія). Виявлення штамів *K. pneumoniae*, яка виробляє β-лактамази розширеного спектра (ESBL) проводили методом подвійних дисків із застосуванням амоксициліну/клавуланату (20/10 мкг), цефуроксиму (30 мкг). Стійкість до карбапенемів (CRKp) вивчали з використанням дисків, просочених меропенемом (10 мкг) та іміпенемом (10 мкг). У разі виявлення мультирезистентної *K. pneumoniae* (MRKp) для ефективної тактики лікування використовували метод синергізму між цефтазидимом/авібактамом (30 мкг) і тайгецикліном (10 мкг) або цефтазидимом/авібактамом (30 мкг) та колістином (10 мкг).

**Результати дослідження.** У результаті проведених досліджень бактеріальна лабораторія отримала декілька штамів *K. pneumoniae* (n = 138):

- *K. pneumoniae* (Kp) – 79 (57 %),
- *K. pneumoniae*, яка виробляє β-лактамази розширеного спектра (ESBL) – 47 (34 %),
- карбапенем-резистентну *K. pneumoniae* (CRKp) – 11 (8 %),
- мультирезистентну *K. pneumoniae* (MRKp) – 1 (1 %) (рисунок 2).

Діти (47; 34 %), у яких була виявлена *K. pneumoniae* (ESBL) стійка до цефалоспоринів III і IV покоління, були повторно госпіталізовані через короткий проміжок часу та/або пройшли курси антибіотикотерапії в інших закладах охорони здоров'я.

Штами карбапенем-резистентні (CRKp) (11; 8 %) та мультирезистентна (MRKp) (1; 1 %) *K. pneumoniae* були виділені у дітей, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії у важкому або вкрай важкому стані, зі складними ВВС у віці від 3 днів до 1 року 8 міс. Важкість стану зумовлена гемодинамічними порушеннями й поліорганною недостатністю та перебували тривалий

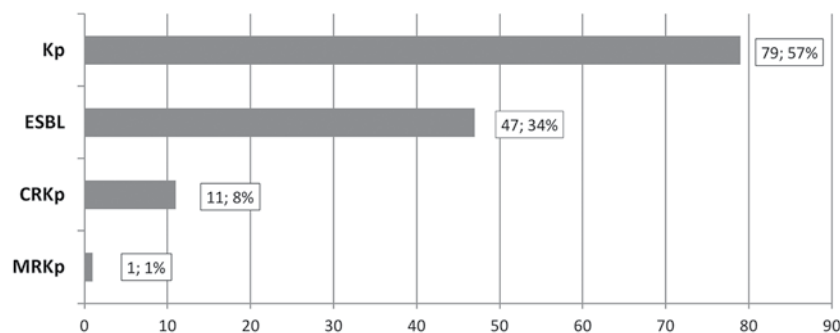


Рисунок 2. Штами *K. pneumoniae*, отриманні з бактеріальної лабораторії

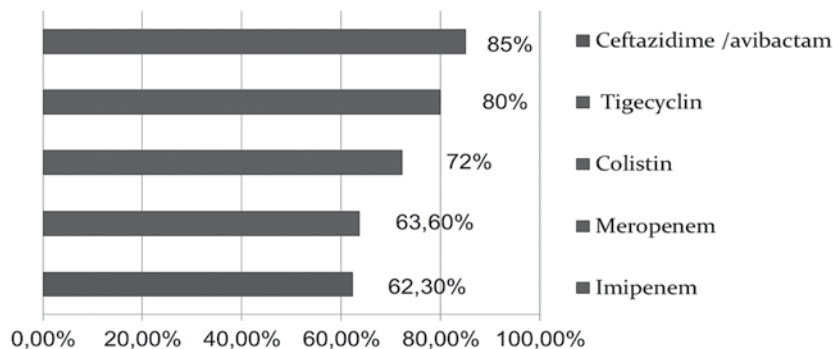


Рисунок 3. Чутливість до антибактеріальних препаратів (2018–2020 рр.)

час на лікуванні в умовах відділення інтенсивної терапії (середня тривалість перебування 22 дні).

Після отримання результатів аналізу на чутливість призначали стандартну або специфічну терапію, узгоджену з рекомендаціями щодо лікування інфекцій, зумовлених *K. pneumoniae* та її чутливістю до препаратів. (рисунок 3, таблиця 1). Антимікробна терапія у 79 дітей (57 %) була представлена стандартним лікуванням (цефалоспорини 3-го покоління, карбапенеми, фторхінолони, аміноглікозиди), монотерапія або в комбінації декількох препаратів.

У разі виділення резистентних штамів *K. pneumoniae*, що виробляє β-лактамази розширеного спектра (ESBL), які стійкі до цефалоспоринів та фторхінолонів, у 47 випадках (34 %) призначали інгібітори β-лактамази (сульбактам, тазобактам, клавуланат) + карбапенеми (60 мг/кг/добу в безперервній інфузії).

Стійкість *K. pneumoniae* до карбапенемів (CRKp) спостерігалась на фоні терапії карбапенемами в 11 пацієнтів (8 %), у цьому разі призначали цефтазидим/авібактам (187,5 (150/37,5) мг/кг/добу в безперервній інфузії). В анамнезі трьох пацієнтів спостерігалась супутня пневмонія під час попередньої госпіталізації.

Якщо лабораторія давала дані за антибактеріальний синергізм (у 5 випадках) призначали другий препарат: колістин (+ інгаляції 10 мг/кг) або тайгециклін (використання навантажувальної дози 2 мг/кг та підтримуючої 1 мг/кг 2 рази на добу).

Лікування було ефективним у 94 (96 %) дітей молодшого віку з ВВС. Чотири (4 %) дитини, в яких була виділена резистентна *K. pneumoniae*, померли від поліорганної недостатності на тлі септичного шоку.

Результати нашого дослідження підтвердили, що серед *K. pneumoniae* значно поширені штами, стійкі до цефалоспоринів III–IV покоління (47; 34 %). Штами *K. pneumoniae*, які продукують

Таблиця 1

Рекомендовані варіанти вибору антибактеріальної терапії в разі інфекцій, спричинених карбапенем-резистентними ентеробактеріями, враховуючи їх чутливість до цих препаратів *in vitro* (Американське товариство з інфекційних хвороб – IDSA, 2020)

Джерело інфекції	Терапія першої лінії	Альтернативна терапія
Цистит	Ципрофлоксацин, левофлоксацин, триметоприм-сульфаметоксазол, нітрофурантоїн або разове призначення аміноглікозидів. Меропенем (стандартна інфузія): лише за умов резистентності до ертапенему, чутливості до меропенему та відсутніх або негативних результатів тесту на карбопенемазу	Цефтазидим/авібактам, меропенем/ваборбактам, іміпенем/циластатин/релебактам і цефідерокол. Колістин (лише якщо альтернативні віріанти недоступні)
Пієлонефрит або ускладнена інфекція сечовивідних шляхів	Цефтазидим/авібактам, меропенем/ваборбактам, іміпенем/циластатин/релебактам і цефідерокол. Меропенем (стандартна інфузія): лише за умов резистентності до ертапенему, чутливості до меропенему та відсутніх або негативних результатів тесту на карбопенемазу	Аміноглікозиди 1 раз на добу
Ідентифіковано карбапенемази <i>K. pneumoniae</i>	Цефтазидим/авібактам, меропенем/ваборбактам та іміпенем/циластатин/релебактам	Цефідерокол Тайгециклін (ускладнення: інтраабдомінальні інфекції), еравациклін (неускладнені інтраабдомінальні інфекції)
Ідентифіковано метало-β-лактамази (типу NDM, VIM або IMP) карбапенемаз	Цефтазидим/авібактам + азтреонам, цефідерокол	Тайгециклін (ускладнення: інтраабдомінальні інфекції), еравациклін (неускладнені інтраабдомінальні інфекції)
Ідентифіковано OXA-48-подібну карбапенемазу	Цефтазидим/авібактам	Цефідерокол Тайгециклін (ускладнення: інтраабдомінальні інфекції), еравациклін (неускладнені інтраабдомінальні інфекції)

β-лактамази розширеного спектра (ESBL) нерідко виявляються стійкими до препаратів інших груп (ципрофлоксацину, амікацину), але чутливі до іміпенему й меропенему – препаратів вибору для емпіричної терапії важких і життєзагрозливих інфекцій. Висока частота стійкості до цефалоспоринів корелює з частотою поширеності.

У нашому дослідженні в 11 (8 %) штамів *K. pneumoniae* виявлена стійкість до одного з карбапенемів (CRKp), яка обумовлена зниженням проникності зовнішньої клітинної мембрани бактерій у комбінації з продукцією β-лактамази розширеного спектра. Практичне значення цього механізму стійкості полягає в можливості проведення терапії карбапенемами (іміпенемом або меропенемом), активність яких отримана *in vitro*. До основних факторів ризику відносять тяжкість основного захворювання, що передуює госпіталізації, та призначення антибіотиків широкого спектра дії. Епідеміологія поширеності карбапенем-резистентних штамів *K. pneumoniae* є предметом пильної уваги дослідників в усьому світі. Карбапенем-стійкі *K. pneumoniae* в нашому дослідженні були виділені у пацієнтів, які потребували лікування в умовах відділення інтенсивної терапії (середня тривалість 22 дні), на тлі терапії карбапенемами і цефалоспоринами. В анамнезі трьох пацієн-

тів до госпіталізації є дані про виділення *K. pneumoniae*, що продукує β-лактамази, у п'ятьох – використання антибіотиків різних класів (аміноглікозидів, глікопептидів, цефалоспоринів та карбапенемів).

Ефективність та безпечність комбінації цефтазидиму та авібактаму – інгібітора β-лактамаз широкого спектра дії була вивчена як у дорослих, так і в дітей [8]. З огляду на особливості структури і властивостей, цей препарат проявляє активність і проти мультирезистентних штамів.

До того ж цефтазидим/авібактам добре проникає в легені, де його концентрація є пропорційною концентрації у плазмі крові, й не проявляє потенційної здатності подовжувати інтервал Q-T. Ці дані дозволяють зробити висновок, що поява нового захищеного цефалоспорину 3-го покоління для лікування дітей – важлива подія для педіатричної фармакології. Комбінація цефтазидиму/авібактаму допоможе стримати використання антибіотиків резерву – карбапенемів, а з огляду на його фармакологічні та фармакокінетичні переваги може розширити спектр антибіотиків для педіатричних пацієнтів, які мають протипоказання до амінопеніцилінів та макролідів.

На фармакологічному ринку України наявні комбіновані препарати, що містять у своєму складі цефта-

зидим та авібактам. Авібактам інгібує більшість класів бактеріальних ензимів (окрім металопротеїназ) і показаний за наявності продуцентів β-лактамаз розширеного спектра. Оскільки авібактам є новою молекулою, рекомендовано призначати цефтазидим/авібактам у дозуванні, аналогічному такому препаратів цефтазидиму, що становить 50 мг/кг у дітей віком від 6 міс. та 40 мг/кг у дітей віком до 6 міс. кожні 8 год із тривалістю введення 2 години.

#### Висновки

1. В умовах зростаючої антибіотикорезистентності дуже важливо дотримуватися правил раціональної антибіотикотерапії, що передбачає врахування не тільки резистентності збудників, а й також фармакодинамічних та фармакокінетичних характеристик препарату.
2. Поширення карбапенем-резистентних штамів мікроорганізмів призводить до втрати можливості використання карбапенемів як антибіотиків резерву, що значно ускладнює лікування інфекцій.
3. Цефтазидим/авібактам, зареєстрований для лікування бактеріальних інфекцій, спричинених грамнегативними збудниками (у т. ч. *K. pneumoniae*), в межах карбапенемзберігаючої стратегії має бути препаратом вибору у відділеннях, де кількість карбапенем-резистентних штамів становить/перевищує 20 %.

#### Список використаних джерел

#### References

1. Krajewska J, Laudy AE. The European medicines agency approved the new antibacterial drugs – response to the 2017 who report on the global problem of multi-drug resistance. *Postępy Mikrobiologii - Advancements of Microbiology*. 2021;60(4):249-64. <https://doi.org/10.21307/PM-2021.60.4.20>

2. Ovrutskiy S, Rehm K, Weber S, Nordmeyer S, Miera O, Photiadis J, Berger F. Colonization with Multiresistant Gram-Negative (MRGN) Bacteria in Paediatric Cardiovascular Surgery: Is It An Additional Risk Factor for Postoperative Morbidity? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64:ePP66. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1571932>
3. Mendelson M, Matsoso MP. The World Health Organization global action plan for antimicrobial resistance. *S Afr Med J*. 2015;105(5):325. <https://doi.org/10.7196/samj.9644>
4. On the approval of the National Action Plan FOR COMBATING Antimicrobial Resistance Order of March 6, 2019, No. 116-p. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/go/116-2019-%D1%80>
5. Baek EH, Kim SE, Kim S, Lee S, Cho OH, In Hong S, Shin JH, Hwang I. Successful control of an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* ST307 outbreak in a neonatal intensive care unit. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):166. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4889-z>
6. Caselli E, D'Accolti M, Soffritti I, Piffanelli M, Mazzacane S. Spread of mcr-1-Driven Colistin Resistance on Hospital Surfaces, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(9):1752-3. <https://doi.org/10.3201/eid2409.171386>
7. Canver MC, Satlin MJ, Westblade LF, Kreiswirth BN, Chen L, Robertson A, Fauntleroy K, La Spina M, Callan K, Jenkins SG. Activity of Imipenem-Relebactam and Comparator Agents against Genetically Characterized Isolates of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(9):e00672-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00672-19>
8. Sader HS, Castanheira M, Streit JM, Carvalhaes CG, Mendes RE. Frequency and antimicrobial susceptibility of bacteria causing bloodstream infections in pediatric patients from United States (US) medical centers (2014–2018): Therapeutic options for multidrug-resistant bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98(2):115108. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115108>

## Analysis of Cases of Multidrug-Resistant *Klebsiella Pneumoniae* Infection in Children with Congenital Heart Defects

Olena O. Yakimishen, Serhii M. Boyko, Tetiana A. Malysheva, Anna P. Goidra, Iaroslav P. Truba

National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

#### Abstract

**Background.** *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) is one of the main causes of hospital infections (pneumonia, urinary tract infections, blood infections) in children with congenital heart disease in the intensive care unit. Multidrug-resistant strains significantly complicate and treatment, but with rational antibiotic therapy it is possible to achieve effective treatment results.

**The aim.** To analyze the detection of different strains of *K. pneumoniae* in children with congenital heart disease in the intensive care unit and the principles of antibiotic therapy in the treatment of infections caused by them.

**Materials and methods.** At the Department Of Congenital Heart Disease Surgery for Newborns and Young Children, of the National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery we examined 2548 patients in 2018-2020. Microbiological examination was performed in 370 children. Bacteriological culturing (sputum, blood) of the studied material on special medium for bacterial growth was analyzed on VITEK-2 analyzer for 72 hours. If a progenitor was seen, the sample was considered as positive, and the resulting columns were tested for sensitivity to antibiotics.

**Results.** The bacterial growth was positive in 277 (75%) children, of whom *K. pneumoniae* was found in 98 (25%) patients in 138 tests. We obtained the following data: *K. pneumoniae* in 79 (57%) patients, extended spectrum beta-

lactamase (ESBL)-producing *K. pneumoniae* in 47 (34%), carbapenem-resistant *K. pneumoniae* in 11 (8%), multiresistant *K. pneumoniae* in 1 (1%) patient. We prescribed standard or specific therapy in accordance with the recommendations for the treatment of infections caused by *K. pneumoniae* and its susceptibility to the antibiotics.

**Conclusions.** It is important to follow the rules of rational antibiotic therapy (taking into account the sensitivity of the stimuli, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the drugs) when treating infections. The spread of carbapenem-resistant strains of microorganisms leads to the loss of the possibility of using carbapenems as a reserve antibiotic, which significantly complicates the treatment of infections, and ceftazidime/avibactam should be the drug of choice in wards where the number of carbapenem-resistant strains equals to/exceeds 20%.

**Keywords:** *K. pneumoniae*, hospital infections, antibiotic resistance, carbapenem-resistant strains, extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, ceftazidime/avibactam.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 17.01.2022

Після доопрацювання / Revised: 25.01.2022

Прийнято до друку / Accepted: 15.03.2022