

Синдромальная диагностика респираторных инфекций у детей – один из инструментов управления антибиотиками в стационаре

А. В. Власова^{1,2,5}, П. В. Бережанский^{1,4,5}, А. Б. Малахов^{1,4,5}, А. Е. Анджель¹, Ю. Ф. Шубина¹, Е. В. Смирнова¹, Л. В. Дымнова¹, А. А. Шаршакова¹, С. Б. Асалханова¹

¹ Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы, 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, 115088, Россия, г. Москва, ул. Шарикоподшипниковская, 9

³ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Россия, г. Москва, Петровский б-р, 8, стр. 2

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁵ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, 115093, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

Аннотация

Неинтервенционное наблюдательное амбиспективное сравнительное исследование эффективности внедрения синдромальной диагностики по протоколу RP-2021 было проведено на базе педиатрических отделений ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в 2 этапа. Первый этап – проспективный (февраль – июнь сезона 2022 г.), проводился методом мультиплексной ПЦР (мПЦР) респираторной панелью BioFire FilmArray и с помощью рутинных диагностических тестов, согласно принятым стандартам обследования пациентов. Второй этап – ретроспективный, для группы сравнения по первичной медицинской документации только стандартными тестами в период с февраля по июнь 2021 г. – группа исторического контроля. Данные о 40 пациентах для исторического контроля были взяты из системы КИС ЕМИАС.

В проспективной группе исследования результаты мПЦР были доступны врачу через несколько часов в самом начале диагностического алгоритма. Продолжительность госпитализации в проспективный период исследования после внедрения мПЦР была на 1 день короче по сравнению с периодом до внедрения этой технологии. В исследовании показано, что применение экспресс-методов синдромальной диагностики позволяет быстрее установить этиологию респираторной инфекции для недоношенных, с бронхолегочной дисплазией, бронхолитом, коморбидных пациентов, пациентов в ОРИТ с подозрением на грипп, коклюш и атипичные возбудители, что в свою очередь оптимизирует назначение антибиотиков и сроки госпитализации пациентов. Это исследование подчеркивает важность быстрой диагностики возбудителей респираторных инфекций у педиатрических пациентов в возрасте до 5 лет, поступивших в приемное отделение с подозрением на острую инфекцию дыхательных путей, для оптимизации тактики ведения пациентов.

В группе проспективного наблюдения после внедрения мПЦР пациенты достоверно реже получали антибиотики – 47,5 % (n=19), по сравнению с ретроспективной группой исторического контроля – 72,5 % (n=29). Показаны преимущества синдромального подхода к диагностике респираторных инфекций у детей как один из эффективных инструментов повышения рациональности применения антибиотиков в детском стационаре.

Ключевые слова: дети; антибиотики; респираторная панель BioFire FilmArray

Для цитирования: Власова, А. В. Синдромальная диагностика респираторных инфекций у детей – один из инструментов управления антибиотиками в стационаре. А. В. Власова, П. В. Бережанский, А. Б. Малахов, А. Е. Анджель, Е. В. Смирнова, Л. В. Дымнова, А. А. Шаршакова, С. Б. Асалханова // Здоровье мегаполиса. – 2023. – Т. 4, вып. 4. – С. 23–35. – DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2023.v.4i4;23-35

Syndromic Diagnostics of Respiratory Infections in Children As One of Antibiotic Management Tools in a Hospital

A. V. Vlasova^{1,2,3}, P. V. Berezanskiy^{1,4,5}, A. B. Malakhov^{1,4,5}, A. E. Angel¹, Yu. F. Shubina¹, E. V. Smirnova¹, L. V. Dymnova¹, A. A. Sharshakova¹, S. B. Asalkhanova¹

¹ Morozov Children's City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, 1/9, 4 Dobryninskiy Pereulok, Moscow, 119049, Russian Federation

² Scientific Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 9, Sharikopodshipnikovskaya ul., Moscow, 115088, Russian Federation

³ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2, Petrovsky Bulvar, Moscow, 127051, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8-2, Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

⁵ NIKI of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, 62, Bolshaya Serpukhovskaya ul., Moscow, 115093, Russian Federation

Abstract

An observational, ambispective, non-interventional study was conducted to compare the effectiveness of introducing syndromic diagnostic according to the RP-2021 protocol on the basis of the pediatric departments of the Morozov Children's City Clinical Hospital. The study was carried out in two phases. The prospective phase (February–June 2022) was conducted using multiplex PCR tests (mPCR) – BioFire FilmArray respiratory panel – and routine diagnostic tests according to accepted standards for patient examination. The second phase of the study was a retrospective analysis of the comparison group's (historical control group) primary medical records for standard test results from the same time frame, February to June 2021. Data on 40 patients on the historical control group were taken from the CIS EMIAS system.

The mPCR results of the prospective group were available to the doctor several hours later, at the very beginning of the diagnostic algorithm. The length of the hospital stay in the prospective period following the introduction of mPCR testing was reduced by one day compared to the period before the introduction of this technology.

The study showed that express methods of syndromic diagnostic testing allow to quickly establish the etiology of a respiratory infection for preterm infants, as well as children with bronchopulmonary dysplasia, bronchiolitis, comorbid patients, patients in the ICU with suspected influenza, whooping cough, and atypical pathogens, which in turn optimizes antibiotics prescription and hospitalization time. This study highlights the importance of rapid diagnosis of respiratory pathogens in pediatric patients under the age of five in order to optimize patient management when admitting them to the emergency department with a suspected acute respiratory infection.

In the prospective observation group after the introduction of mPCR testing, patients were significantly less likely to receive antibiotics — 47.5% (n=19) compared to the historical control group of 72.5% (n=29). The study presents the advantages of the syndromic approach to the diagnosis of respiratory infections in children as one of the most effective tools for increasing the rationality of antibiotic use in a children's hospital.

Keywords: children; antibiotics; BioFire FilmArray respiratory panel

For citation: Vlasova AV, Berezanskiy PV, Malakhov AB, Angel AE, Smirnova EV, Dymnova LV, Sharshakova AA, Asalkhanova SB. Syndromic diagnostics of respiratory infections in children as one of antibiotic management tools in a hospital. *City Healthcare*. 2023, vol. 4, iss. 4, pp. 23-35. DOI: 10.47619/2713-2617.zm.2023.v.4i4;23-35 (in Russian).

Введение

Развитие резистентности микробов к антибиотикам обусловлено неправильным или чрезмерным использованием антибиотиков и отсутствием или недостаточным использованием тестов экспресс-диагностики [1]. Синдромальный подход – это эффективное дополнение традиционных тестов для выявления возможных этиологических агентов инфекции. В настоящее время в мире одобрены синдромные ПЦР-панели для диагностики инфекций респираторного, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, а также инфекций кровотока [2, 3].

Материалы и методы

Неинтервенционное наблюдательное амбиспективное сравнительное исследование эффективности внедрения синдромальной диагностики по протоколу RP-2021 было проведено на базе педиатрических отделений ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в 2 этапа. Первый этап – проспективный – включал набор пациентов с февраля по июнь сезона 2022 г., которым выполнялся исследуемый мультиплексный ПЦР-тест (мПЦР) – респираторная панель BioFire FilmArray (далее РП BioFire) и рутинные диагностические тесты, согласно принятым стандартам обследования пациентов с острыми респираторными инфекциями. Стандартные тесты назначались на усмотрение лечащего врача. Второй этап включал в себя проведение ретроспективного, так называемого «pre-post study» исследования для группы сравнения по первичной медицинской документации у пациентов, которым выполнялись только стандартные тесты в период с февраля по июнь 2021 г. – группа исторического контроля. Данные о 40 пациентах для исторического контроля были взяты из системы КИС ЕМИАС.

Критерии включения проспективного этапа: пациенты старше 1 месяца и младше 5 лет, поступившие в приемное отделение с симптомами острой респираторной инфекции, с продолжительностью симптомов менее 7 дней, с подозрением на инфекцию нижних дыхательных путей (бронхиолиты, пневмонии, бронхиты, трахеобронхиты, грипп и гриппоподобные заболевания, обострение бронхиальной астмы). Критерии исключения: высокая вероятность стрептококкового фарингита; пациенты со значительными сопутствующими заболеваниями, такими как злокачественные новообразования, ВИЧ, иммуносупрессия или трансплантация органов и гемопоэтических стволовых клеток; подтвержденный случай COVID-19.

Подходящим под критерии пациентам выполнялось 2 нозофарингеальных мазка (НФМ): одна пробирка с пробой НФМ отправлялась на исследование с помощью мультиплексной ПЦР-панели РП BioFire, вторая – на стандартную ПЦР-диагностику на респираторные вирусы (далее ПЦР-стандарт ОРВИ). В направлении на исследование с помощью РП BioFire фиксировалось время взятия НФМ. В лаборатории фиксировалось время поступления НФМ, время получения результата исследования и время передачи лечащему врачу. Результат исследования РП BioFire отправлялся врачам через мессенджер. Результаты выполненного стандартного ПЦР-исследования на ОРВИ отображались в системе ЕМИАС. Лечащий врач принимал решение о назначении антимикробной терапии по совокупности всех полученных результатов обследований и клинических данных.

Из 52 пациентов, которым была выполнена РП панель BioFire, 44 пациента были включены в исследование (пациенты, которым были выполнены оба диагностических теста – исследуемый тест РП BioFire и ПЦР-стандарт ОРВИ). Два пациента не соответствовали критериям включения по возрасту (были старше 5 лет), у двоих пациентов РП BioFire и стандартная ПЦР были выполнены в разное время. Таким образом, во время проспективного этапа после внедрения технологии мПЦР было набрано 40 пациентов, которые вошли в финальный анализ и составили группу «После-мПЦР – проспективное наблюдение» (рис. 1).

В качестве первичной конечной точки оценивалась длительность антибиотикотерапии (АБТ) на один случай в течение госпитализации. Ко вторичным конечным точкам относились:

А. Доля пациентов, получивших АБТ (%); доля пациентов, получивших АБТ <48 часов (%); продолжительность госпитализации (дни); продолжительность нахождения в ОРИТ (дни). Показатели А сравнивались между группой после внедрения мультиплексной ПЦР (РП BioFire) и группой до внедрения этого метода исследования.

В. Частота выявления возбудителя (%); сроки получения результатов тестов (часы). Показатели В анализировались по результатам проспективного периода, полученным при исследовании с помощью РП BioFire и стандартными методами: ПЦР стандарт ОРВИ, ПЦР стандарт на SARS-CoV-2 и другими рутинными тестами на ОРИ.

Лабораторные методы диагностики. Респираторная панель (Respiratory Panel 2 plus) BioFire FilmArray для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот возбудителей инфекций респираторного тракта методом мультиплексной ПЦР (РЗН 2020/11588 от 07.08.2020) позволяет

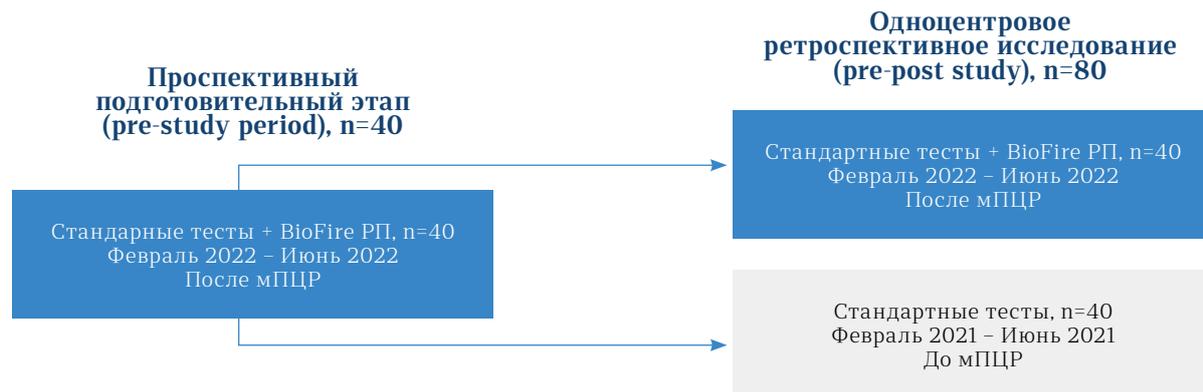


Рисунок 1 – Дизайн исследования
Figure 1 – Study design

одновременно определить 22 патогена, наиболее часто вызывающих острые респираторные инфекции, включая: риновирус/энтеровирус, метапневмовирус, аденовирус, вирус RSV, грипп А, грипп А/Н1, грипп А/Н3, грипп А/Н1-2009, грипп В, парагрипп 1 типа, парагрипп 2 типа, парагрипп 3 типа, парагрипп 4 типа, коронавирус НКU1, коронавирус NL63, коронавирус 229Е, коронавирус OC43, MERS-CoV, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae. Совокупная чувствительность и специфичность панели составляют 97,3 % и 99,3 %. Пробоподготовка заключалась во введении биологического образца вместе с лизирующим буфером и регидратирующего раствора внутрь картриджа с последующей загрузкой картриджа в анализатор BioFire FilmArray 2.0. согласно инструкции производителя. Время на пробоподготовку составляет около 2 минут. Время исследования от момента загрузки картриджа в анализатор до получения результата составляет около 45 минут. Доступ к данному исследованию обеспечивался 24/7.

В качестве стандартной ПЦР-диагностики на респираторные вирусы использовался набор реагентов АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL на 13 мишеней: респираторно-синцитиальный вирус (RSV), метапневмовирус (hMpv), парагриппы 1-4 (hPiv), коронавирусы OC43, E229, NL63, НКU1 (hCov), риновирус (hRv), аденовирус (hAdv), бокавирус (hBov). Данный тест подразумевает 6 отдельных постановок тестов и использование классической ПЦР-методики с выделением, амплификацией и детекцией результатов. Данный тест использовался согласно стандартным лабораторным алгоритмам.

Другие стандартные тесты для диагностики респираторных инфекций включали: 1) РНК SARS-CoV-2 (ПЦР); 2) антиген SARS-CoV-2 (ИХА);

3) антитела к SARS-CoV-2 (IgM и IgG); 4) антигены Influenza A/B (ИХА); 5) РНК Influenza A, А Н1, А Н3 и В (ПЦР); 6) антитела к Mycoplasma pneumoniae и Chlamydia pneumoniae (IgM и IgG). ПЦР-диагностика на SARS-CoV-2 выполнялась 24/7 по ускоренному протоколу без накопления образцов от различных пациентов, а результат репортировался клиницистам посредством мессенджера.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Jamovi (версия 2.3.16). Для характеристики распределений непрерывных численных величин рассчитывали медиану и межквартильный размах – МКР (25-й перцентиль; 75-й перцентиль), так как все показатели имели ненормальное распределение. Различия в непрерывных численных величинах для независимых выборок оценивали с помощью теста Манна – Уитни. Различия в распределениях категориальных переменных исследовали с помощью точного теста Фишера. Различия признавали статистически значимыми на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Проспективное наблюдение. Группа после внедрения мПЦР (далее «После мПЦР – проспективное наблюдение») составила 40 детей (n=40 за 100 %), из них по каналу госпитализации «СМП» было доставлено 27 детей (67 %), из них 14 получили на догоспитальном этапе ингаляционные глюкокортикоиды и/или бронхолитики; по каналу «самообращение» – 13 детей (33 %). У пациентов были жалобы: на кашель у 31 ребенка (77,5 %), лихорадку $\geq 37,5$ °С у 29 детей (72,5 %), у 19 (47,5 %) наблюдалась одышка / затрудненное дыхание, заложенность носа – у 11 детей (27,5 %). Дыхательная недостаточность была зарегистри-

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов
Table 1 – General characteristics of patients

Демографические и клинические показатели	«После мПЦР – проспективное наблюдение» (n=40)	«До мПЦР – исторический контроль» (n=40)	P-value
Возраст (года) медиана, (IQR)	1,9 (0,7–2,6)	1,3 (0,6–2,4)	0,248
Пол (женский), % (n) (мужской), % (n)	57,5 % (23) 42,5 % (17)	1,3 (0,6–2,4) 47,5 % (19)	0,502 0,508
Предварительный диагноз:			
Острый бронхит, % (n)	45 % (18)	47,5 % (19)	1,000
Пневмония, % (n)	20 % (8)	30% (12)	0,439
Острый бронхиолит, % (n)	10 % (4)	12,5 % (5)	1,000
ОИВДП, % (n)	15 % (6)	7,5 % (3)	0,481
Грипп, % (n)	2,5 % (1)	0	1,000
Другое*, % (n)	7,5 % (3)	2,5 % (1)	0,615
Дыхательная недостаточность при поступлении, % (n)	60 % (24)	52,5 % (21)	0,652
СРБ мг/л (медиана, IQR)	12,4 (3,4–29,9)	5,5 (1,57–25,6)	0,381
Диагноз при выписке:			
Острый бронхит, % (n)	37,5 % (15)	47,5 % (19)	0,367
Пневмония, % (n)	15 % (6)	17,5 % (7)	1,000
Острый бронхиолит, % (n)	17,5 % (7)	25 % (10)	0,586
Астма, % (n)	5 (2)	2,5 % (1)	1,000
ОИВДП, % (n)	12,5 % (5)	7,5 % (3)	0,712
Грипп, % (n)	2,5 % (1)	0 % (0)	1,000
Другое*, % (n)	10 % (4)	0 % (0)	0,116
Пациенты в ОРИТ, % (n)	17,5 % (7)	12,5 % (5)	0,755
Сопутствующие заболевания **	35 % (14)	52,5 % (21)	0,176
ПЦР исследование на респираторные патогены, % (n)	100 % (40)	82,5 % (33)	0,012

Примечания: * БЛД, фебрильные судороги, эпилепсия, кистозный фиброз.

** Неврологические заболевания, врожденные пороки развития, недоношенность.

рована у 25 (60 %) детей. Медиана сатурации пациентов, на момент госпитализации, составила 94,5 % (с минимальным значением 83 % и максимальным – 99 %).

Диагнозы в приемном отделении стационара были представлены острыми бронхитами у 22 пациентов (55 %): из них острый бронхит у 18 детей и острый бронхиолит у 4 детей. Пневмония выставлена 8 детям (20 %). Госпитализированы в пульмонологическое, инфекционное отделение и педиатрическое отделение 36 детей (90 %), в ОРИТ госпитализировано 4 ребенка (10 %) на момент поступления в стационар и 3 (7 %) детей отсроченно. В кислородотерапии нуждались 19 (47,5 %) детей, ИВЛ-терапии – 3 (1,2 %) детей. Медиана времени нахождения пациентов в приемном отделении составила 1,8 часа (1,01–2,41 часа). Рентгенография и/или КТ органов грудной клетки как минимум 1 раз была выполнена 38 пациентам из 40. Медиана СРБ, выполненного в первые сутки госпитализации, составила 12,4 (3,4–29,9) мг/л.

При сравнении показателей в двух группах диагностики на респираторные возбудители после

и до внедрения технологии «после мПЦР – проспективное наблюдение» и «до мПЦР – исторический контроль» – демографические и клинические характеристики пациентов не отличались (табл. 1).

Статистически значимые различия отмечались только по доле пациентов, которым была выполнена ПЦР-диагностика на респираторные возбудители по данным ретроспективного анализа документации: в группе «до мПЦР – исторический контроль» ПЦР-исследование было выполнено 33 детям (82,5 %), по сравнению с 40 пациентами (100 %) в группе «после мПЦР – проспективное наблюдение» ($p < 0,05$).

Этиология респираторных инфекций. Назофарингеальный мазок (НФМ) был взят в приемном отделении и в ОРИТ в 5 случаях (12,5 %) соответственно, в остальных 30 случаях (75 %) НФМ брался в отделениях (пульмонологическое, инфекционное отделение и педиатрическое отделение). Стандартная ПЦР-диагностика выявила патоген в 45 % (n=18), РП панель BioFire – у 55 % (n=22) пациентов ($p=0,503$) (рис. 2). РП панель BioFire чаще обнаруживала рино/энтеровирусы, аденовирусы

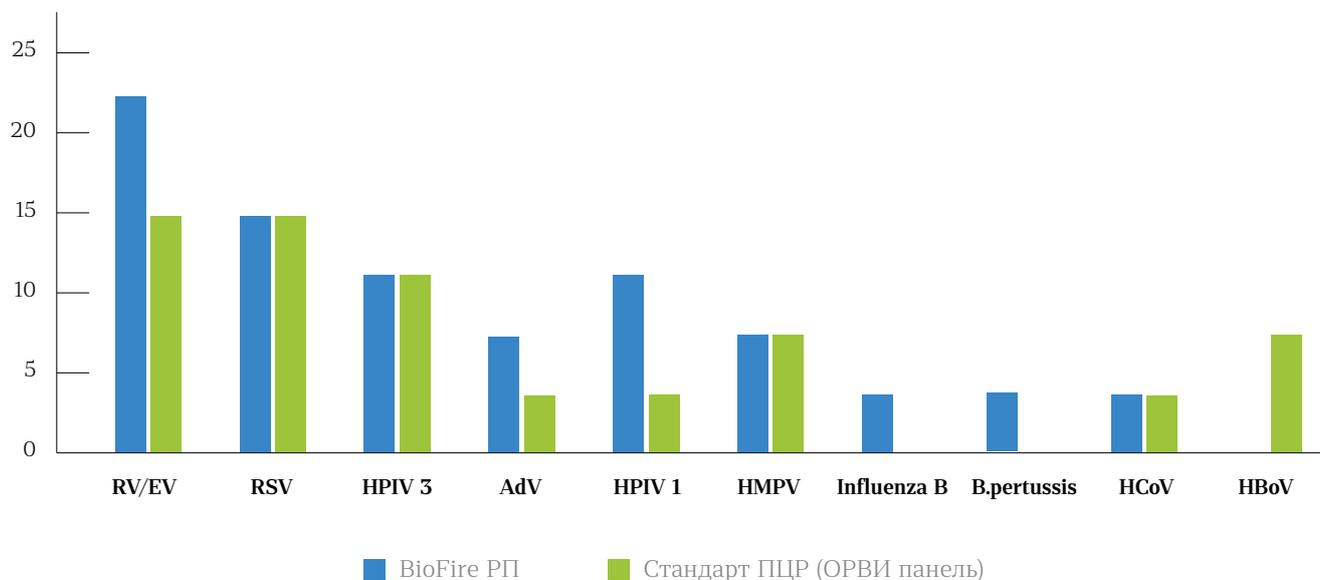


Рисунок 2 – Распространенность респираторных патогенов среди пациентов с выявленными возбудителями с помощью метода ПЦР, %
Figure 2 – Prevalence of respiratory pathogens among patients with identified pathogens using the PCR method, %

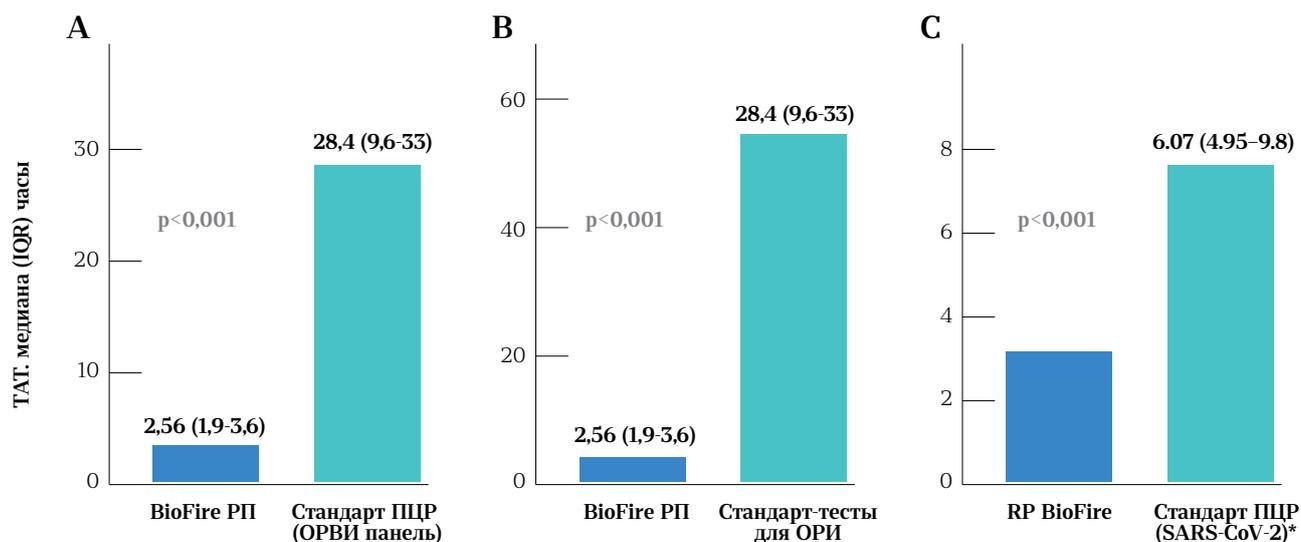


Рисунок 3 – Скорость получения результатов исследований

* TAT, turn around time, время от забора образцов до получения результата теста лечащим врачом.

Figure 3 – Turnaround time (TAT)* for test results

* Time interval from sampling to receiving the results by the attending physician

и парагрипп 1 типа. РП панель BioFire выявила 1 случай B.pertussis. Мультиплексная ПЦР-панель также обнаружила 1 случай гриппа В, который был подтвержден стандартным ПЦР-исследованием на грипп и ИХА-методом. Грипп не входит в перечень мишеней стандартной ОРВИ панели и требует отдельной постановки тестов для выявления РНК Influenza A/ /H1N1/H3N2/В. Стандартная ПЦР-диагностика на ОРВИ обнаружила

2 случая бокавируса, который не входит в перечень мишеней в РП панели BioFire.

Скорость получения результатов исследований на респираторные инфекции

Медиана времени от момента взятия НФМ до момента передачи результата врачу (TAT, turn

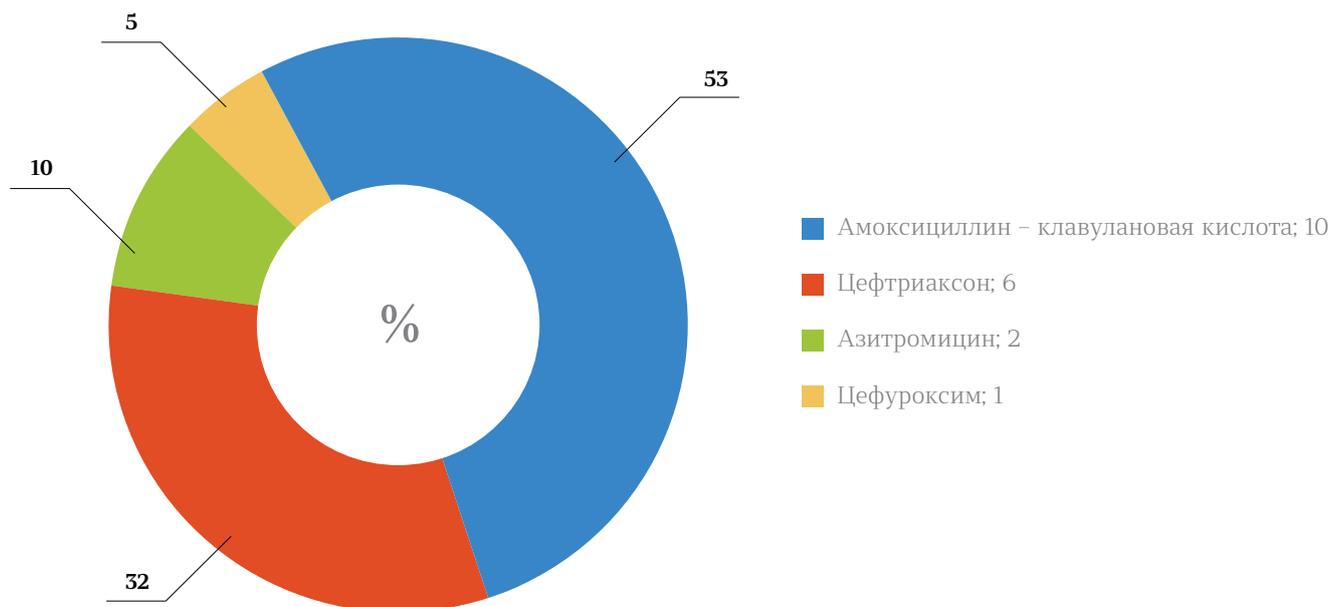


Рисунок 4 – Спектр АМП, назначенных 19 из 40 пациентов, госпитализированных с клиническими проявлениями дыхательной недостаточности.
 Примечание: АМП – антимикробные препараты, 13 получили оральные лекарственные формы и 6 – парентеральные.
Figure 4 – Antimicrobial drugs prescribed to 19 out of 40 patients hospitalized with clinical manifestations of respiratory failure
 *13 of them received oral antimicrobial therapy, and 6 parenteral therapy

around time) составила 2,56 ч (МКР 1,91–3,62 ч) при исследовании с помощью РП панели BioFire, по сравнению с 28,4 ч (МКР 9,64–33) при применении стандартной ПЦР-диагностики на респираторные вирусы ($p < 0,001$) (рис. 3А).

Время, затраченное на стандартную диагностику респираторных инфекций, составило 50,7 часа (МКР 28,6–70,4 ч). Стандартные методы включали в себя следующие тесты: ПЦР на SARS-CoV-2, ПЦР на респираторные вирусы ОРВИ-скрин, АГ на SARS-CoV-2, АГ на грипп А/В, ПЦР на грипп А и В, антитела (IgM и IgG) к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, антитела (IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (рис. 3В). ПЦР-тестирование на SARS-CoV-2 было выполнено всем пациентам в 100 % ($n=40$), АГ к SARS-CoV-2 (IgM, IgG) у 68 % ($n=31$), АГ к SARS-CoV-2 (ИХА тест) у 53 % ($n=21$), АГ к микоплазме и хламидии (IgM, IgG) у 50 % ($n=20$), АГ к гриппу в 35 % ($n=14$), ПЦР на грипп у 2,5 % (1 пациент).

Медиана времени для ПЦР-исследования на SARS-CoV-2 от момента взятия НФМ до момента передачи результата врачу с помощью стандартного ПЦР-исследования составила 6,07 часа (МКР 4,95–9,84). Все результаты ПЦР на SARS-CoV-2 были отрицательными. ПЦР-диагностика на SARS-CoV-2 осуществлялась по ускоренному протоколу 24/7. Сроки получения результата даже с учетом ускоренного протокола были значительно длиннее по сравнению с РП BioFire (6,07 часов vs 2,56 часа, $p < 0,001$) (рис. 3С). Среди детей, у которых брали антитела к SARS-CoV-2 ($n=31$),

IgG к SARS-CoV-2 были положительными у 68 % детей ($n=21$).

Медиана времени от момента забора нозофарингеального мазка до доставки в лабораторию составила 60 минут (МКР 23,7–109 минут). Длительность доставки материала была связана с тем, что часть отделений расположены в отдельных корпусах и для доставки материала в главный корпус, где расположена ПЦР-лаборатория, требовалось определенное время. Медиана времени от доставки в лабораторию до загрузки картриджа в анализатор составила 12 минут (МКР 6–30,3 минуты).

Антибактериальная терапия. В подгруппе пациентов, получивших стартово эмпирически антимикробную терапию, было 19 (47,5 %) пациентов – 36,1 мг/л (189-2), средневзвешенный уровень СРБ составил 16,4 мг/л (78–p1.2), ($p < 0,05$), по сравнению с подгруппой пациентов без инициального применения антибиотиков. Антибиотики были назначены в виде энтеральных лекарственных форм 13 пациентам и в парентеральных формах 6 пациентам, как представлено на рис. 1. Препаратом выбора был амоксициллина клавуланат в виде пероральных форм у 10 (53 %) пациентов. В течение 1 суток по результатам синдромальной ПЦР антибиотик амоксициллина клавуланат был отменен 3 пациентам по причине детекции вирусов, из них 1 пациент с диагностированным гриппом В получил противовирусную терапию осельтамивиром в первые 24 часа от момента поступления. Медиана длительности антимикроб-

Таблица 2 – Антибактериальная терапия и продолжительность госпитализации
Table 2 – Antimicrobial drugs and hospitalization time

Показатели	«после мПЦР – проспективное наблюдение» (n=40)	«до мПЦР – исторический контроль» (n=40)	P-value
Длительность АБ терапии на один случай в течение госпитализации, дни; медиана (ИКР)	6 (4,5–9)	6 (5–7)	0,782
С-реактивный белок, мг/л	36,1 (189–2)	16,4 (78–1,2)	0,048
Доля пациентов, получивших АБ, % (n)	47,5 % (19)	72,5 % (29)	0,039
Доля пациентов, получивших АБ <48 часов, % (n)	15,8 % (3)	3,4 % (1)	0,286
Продолжительность госпитализации, дни; медиана (ИКР)	5 (4–7,3)	6 (5–9)	0,036
Продолжительность нахождения в ОРИТ, дни; медиана (ИКР)	5 (3–18,5)	2,5 (2,01–3,19)	0,343

ной терапии составила 6 дней (IQR 1–21), установка внутривенного катетера для проведения антимикробной и инфузионной терапии потребовалась 6 (32 %) пациентам.

Длительность антибактериальной терапии не отличалась между группами: медиана составила 6 дней (МКР 4,5–9) в группе «после мПЦР – проспективное наблюдение» и 6 дней (МКР 5–7) в группе «до мПЦР – исторический контроль» ($p=0,782$). В обеих группах минимальное количество дней получения АБ терапии составило 1 день, максимально – 58 дней в группе «после мПЦР – проспективное наблюдение» и 14 дней – «до мПЦР – исторический контроль».

В группе «после мПЦР – проспективное наблюдение» пациенты реже получали АБТ – 47,5 % ($n=19$), по сравнению с 72,5 % ($n=29$) в группе «до мПЦР – исторический контроль». Различия были статистически значимые ($p<0,05$). Среди пациентов, получивших антибиотики, длительность курсового применения менее 48 часов в группе «после мПЦР – проспективное наблюдение» отмечена у 3 пациентов (15,8 %) по сравнению с группой «до мПЦР – исторический контроль» до внедрения данной технологии – у 1 пациента (3,4 %), однако разница не была статистически значимой ($p=0,286$) (табл. 2).

Сроки госпитализации и исходы госпитализации

Продолжительность госпитализации по профилю «педиатрия» была меньше в группе «после мПЦР – проспективное наблюдение» и составила 5 (МКР 4–7,3) дней по сравнению с 6 (МКР 5–9) днями группы «до мПЦР – исторический контроль» ($p<0,05$). В группе «после мПЦР – проспективное наблюдение» 7 пациентов наблюдались в ОРИТ в течение госпитализации, и медиана нахождения составила 5 дней (ИКР, 3–18,5), в группе «до мПЦР – исторический контроль» 5 пациентов

наблюдались в ОРИТ, и медиана нахождения составила 2,5 дня (ИКР, 2,01–3,19), $p=0,343$. Продолжительность нахождения в ОРИТ статистически значимо не отличалась между группами.

Обсуждение

Это исследование показало, что использование мультиплексной ПЦР-панели (Respiratory Panel 2 plus) BioFire FilmArray значительно ускоряет диагностику респираторных инфекций по сравнению со стандартными методами. Скорость получения результатов исследования была более чем на сутки быстрее при использовании РП панели BioFire по сравнению со стандартной ПЦР-диагностикой на респираторные вирусы (2,56 ч (МКР 1,91–3,62 ч) vs 28,4 ч (МКР 9,64–33 ч), на 2 суток быстрее по сравнению с другими стандартными методами диагностики на респираторные инфекции (2,56 ч (МКР 1,91–3,62 ч) vs 50,7 часов (МКР 28,6–70,4 ч) и 2 раза быстрее по сравнению со стандартным ПЦР-исследованием на SARS-CoV-2, которое выполнялось по ускоренному алгоритму исследования (2,56 ч (МКР 1,91–3,62 ч) vs 6,07 часов (МКР 4,95–9,84 ч) ($p<0,001$).

Полученные данные соответствуют результатам опубликованных исследований, сравнивающих респираторную панель BioFire с другими лабораторными тестами для диагностики инфекций дыхательных путей [2, 4–6]. Ранее сообщалось в работе, которая включила более 5000 педиатрических пациентов, время от момента поступления образца в лабораторию до сообщения результатов выполненного теста через лабораторную информационную систему составило 1,4 часа для РП панели BioFire (тест был доступен 24/7) и 27,1 часа для ПЦР-исследования на респираторные вирусы с помощью панели Luminex® xTAG®, для которого требовалось накопление образцов от пациентов и которое проводилось 1 раз в сутки ($p<0,001$)7.

Схожие результаты были получены в отношении скорости ПЦР-диагностики SARS-CoV-2: медиана времени получения результата теста на SARS-CoV-2 составила 6,5 часа (МКР 2,117,9) до внедрения РП панели BioFire при проведении стандартного тестирования в лаборатории и 1 час (0,8–1,3) после использования респираторной панели BioFire (версия Respiratory Panel 2.1 plus с SARS-CoV-2 зарегистрирована в РФ в мае 2022 г.) в условиях отделения неотложной помощи ($p < 0,0001$) [6]. Быстрая ПЦР-диагностика SARS-CoV-2 была ассоциирована со значительным снижением времени нахождения в обсервационном отделении (12,0 часов (4,8–20,6) vs 3,2 (2,0–5,6) ($p < 0,0001$) и сокращением внутрибольничных случаев COVID-19: 108 (16,5 %) из 654 до внедрения мПЦР по сравнению с 168 (9,4 %) из 1782 после (ОР 0,55, 95% ДИ 0,43–0,70; $p < 0,0 \pm 0,01$).

В нашем исследовании частота выявления возбудителей с помощью мультиплексной ПЦР-панели (55 %) была выше в сравнении со стандартным ПЦР-тестом на возбудители ОРВИ (45 %), разница была статистически незначима ($p=0,502$). Спектр выявляемых патогенов с помощью мультиплексной ПЦР РП панели BioFire значительно шире и включает диагностику 22 патогенов.

Известно, что атипичные возбудители *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* встречаются реже у детей в возрасте до 5 лет и наиболее распространены у детей в возрасте от 5 до 15 лет [8]. В данном исследовании, согласно критериям включения, были отобраны дети младше 5 лет, и случаев обнаружения атипичных возбудителей с помощью мультиплексной ПЦР-панели в период после внедрения мПЦР не отмечено. Однако у 2 пациентов были обнаружены антитела IgM к *Mycoplasma pneumoniae*. У одного пациента без признаков воспалительной активности по данным анализов крови диагностирован обструктивный бронхит, у второго – внебольничная двусторонняя полисегментная деструктивная пневмония тяжелой степени на фоне ветряной оспы. В период до внедрения мПЦР также у 2 пациентов были обнаружены антитела к *Mycoplasma pneumoniae*. Оба пациента были с острым бронхитом без признаков воспалительной активности по данным анализов крови: в одном случае были обнаружены IgM и IgG к *Mycoplasma pneumoniae*, во втором был получен сомнительный результат на IgM к *Mycoplasma pneumoniae*. Сочетание обнаружения IgM-антител и ПЦР может быть наиболее оптимальным подходом для ранней диагностики *Mycoplasma pneumoniae* инфекции, особенно у детей [9]. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Шанхайском детском медицинском центре у 775 детей, госпитализированных с респираторной инфекцией и протестированных с помо-

щью РП панели BioFire, частота обнаружения *Mycoplasma pneumoniae* составила 10,6 %, причем в возрастной категории от 6 до 15 лет это был наиболее часто выявляемый возбудитель [4].

В нашей работе длительность антибактериальной терапии не отличалась между группой до внедрения мПЦР и после внедрения данной технологии и составила в среднем 6 дней. Доля пациентов, получивших короткий курс антибиотиков, также статистически значимо не отличалась и составила 15,8 % ($n=3$) vs 3,4 % ($n=1$) в группе после и до внедрения РП панели соответственно ($p=0,286$). Однако с учетом очень небольшого количества пациентов достоверно оценить данный параметр сложно. Полученные нами данные соответствуют результатам рандомизированного контролируемого исследования – уменьшению средней длительности антибиотикотерапии у взрослых пациентов 7,2 дня после внедрения РП панели и 7,7 дней в контрольной группе ($p=0,32$)5. Однако в настоящем исследовании доля пациентов, получивших 1 дозу или короткий курс антибиотиков менее 48 часов, была значительно выше при использовании быстрой мПЦР-диагностики по сравнению с контрольной группой. В нашем исследовании получение длительного курса антибиотиков в связи с сочетанными бактериальными пневмониями или иными инфекциями у пациентов в ОРИТ, когда экспресс-метод диагностики вируса не является определяющим в решении вопроса о необходимости продолжения антибиотикотерапии бактериальной сочетанной инфекции, вероятно также оказало влияние на длительность применения антибиотика.

Однако результаты проведенного исследования показали, что значительно меньше пациентов в целом получили антибиотики в группе «после мПЦР – проспективное наблюдение»: 47,5 % ($n=19$) по сравнению с 72,5 % ($n=29$) в группе «до мПЦР – исторический контроль», и различия были статистически значимыми ($p<0,05$). Полученные данные перекликаются с результатами исследования Lee B.R. с соавторами [7], показавшего, что пациенты, которые были протестированы с помощью РП панели BioFire, значительно реже получали эмпирическую антибактериальную терапию – 32 % vs 51,1 % ($p<0,001$), продолжительность получения эмпирической антибиотикотерапии широкого (6,4 ч vs 32,9 ч) и узкого спектра (9,1 vs 31,4 ч) также была значительно короче ($p<0,001$). Как и мы, авторы данного исследования предположили, что быстрые сроки получения результатов ПЦР-теста могут повлиять на принятие решения врачом отложить начало эмпирической антибактериальной терапии, так как результаты анализов будут доступны в течение нескольких часов и решение о старте антибиотикотерапии будет принято более обо-

снованно. Влияние быстрых молекулярных методов диагностики на уменьшение сроков госпитализации пациентов подтверждено результатами исследований [3, 5].

Заключение

В данном исследовании результаты РП панели BioFire были доступны лечащему врачу менее чем через 3 часа от момента взятия назофарингеального мазка, что позволяло определить возбудителя респираторных инфекций в самом начале диагностического алгоритма и оказывало влияние на сроки принятия решения об АБТ.

Продолжительность госпитализации в проспективный период исследования после внедрения мПЦР была на 1 день короче по сравнению с периодом до внедрения этой технологии. Можно предположить, что применение экспресс-методов диагностики позволяет быстрее установить этиологию респираторной инфекции для недоношенных, с бронхолегочной дисплази-

ей, бронхиолитом, коморбидных пациентов, пациентов в ОРИТ с подозрением на грипп, коклюш и атипичные возбудители, что в свою очередь оптимизирует назначение АБТ и сроки госпитализации пациентов в профильные отделения, однако на продолжительность нахождения в ОРИТ достоверно влияния не выявлено. Это исследование подчеркивает важность быстрой диагностики возбудителей респираторных инфекций у педиатрических пациентов в возрасте до 5 лет, поступивших в приемное отделение с подозрением на острую инфекцию дыхательных путей, для оптимизации тактики ведения пациентов.

В группе проспективного наблюдения после внедрения мПЦР пациенты достоверно реже получали АБТ – 47,5 % (n=19) по сравнению с ретроспективной группой исторического контроля – 72,5% (n=29), что подтверждает, что синдромальный подход к диагностике респираторных инфекций у детей является одним из эффективных инструментов повышения рациональности применения антибиотиков в детском стационаре.

Список литературы / References

1. Lee BR, Hassan F, Jackson MA, Selvarangan R. Impact of multiplex molecular assay turn-around-time on antibiotic utilization and clinical management of hospitalized children with acute respiratory tract infections. *J Clin Virol.* 2019 Jan;110:11-16. doi: 10.1016/j.jcv.2018.11.006.
2. Meyer Sauteur PM, Unger WW, Nadal D, Berger C, Vink C, van Rossum AM. Infection with and Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in Children. *Front Microbiol.* 2016 Mar 23;7:329. doi: 10.3389/fmicb.2016.00329.
3. Li J, Tao Y, Tang M, Du B, Xia Y, Mo X, Cao Q. Rapid detection of respiratory organisms with the FilmArray respiratory panel in a large children's hospital in China. *BMC Infect Dis.* 2018 Oct 11;18(1):510. doi: 10.1186/s12879-018-3429-6.
4. Loens K, Ieven M. *Mycoplasma pneumoniae*: Current Knowledge on Nucleic Acid Amplification Techniques and Serological Diagnostics. *Front Microbiol.* 2016 Mar 31;7:448. doi: 10.3389/fmicb.2016.00448.
5. Brendish NJ, Malachira AK, Armstrong L, Houghton R, Aitken S, Nyimbili E, Ewings S, Lillie PJ, Clark TW. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2017 May;5(5):401-411. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30120-0.
6. Kitano T, Nishikawa H, Suzuki R, Onaka M, Nishiyama A, Kitagawa D, Oka M, Masuo K, Yoshida S. The impact analysis of a multiplex PCR respiratory panel for hospitalized pediatric respiratory infections in Japan. *J Infect Chemother.* 2020 Jan;26(1):82-85.
7. Livingstone R, Lin H, Brendish NJ, Poole S, Tanner AR, Borca F, Smith T, Stammers M, Clark TW. Routine molecular point-of-care testing for SARS-CoV-2 reduces hospital-acquired COVID-19. *J Infect.* 2022 Apr;84(4):558-565. doi: 10.1016/j.jinf.2022.01.034. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35108599; PMCID: PMC8802147.
8. Clark TW, Beard KR, Brendish NJ, Malachira AK, Mills S, Chan C, Poole S, Ewings S, Cortes N, Nyimbili E, Presland L. Clinical impact of a routine, molecular, point-of-care, test-and-treat strategy for influenza in adults admitted to hospital (FluPOC): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Apr;9(4):419-429. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30469-0.
9. Kitano T, Nishikawa H, Suzuki R, Onaka M, Nishiyama A, Kitagawa D, Oka M, Masuo K, Yoshida S. The impact analysis of a multiplex PCR respiratory panel for hospitalized pediatric respiratory infections in Japan. *J Infect Chemother.* 2020 Jan;26(1):82-85. doi: 10.1016/j.jiac.2019.07.014.

Информация о статье

Соблюдение этических стандартов: исследование не требует представления заключения комитета по биомедицинской этике или иных документов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки. Реактивы респираторной панели предоставлены компанией-производителем.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов

Власова А. В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

Бережанский П. В. – статистическая обработка данных, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

Малахов А. Б. – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

Анджель А. Е. – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

Шубина Ю. Ф. – сбор и обработка материала;

Смирнова Е. В. – составление списка литературы, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

Дымнова Л. В. – редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи;

Анджель А. Е. – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

Шаршакова А. А. – сбор и обработка материала;

Асалханова С. Б. – сбор и обработка материала;

Все авторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей.

Article info

Compliance with ethical standards: the study does not require submission of the opinion of the biomedical ethics committee or other documents.

Financing: the study was not sponsored. The respiratory panel reagents are provided by the manufacturer.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Author contributions:

Vlasova A.V. – concept and design of the study, collection and processing of material, writing the text, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article;

Berezhanskiy P.V. – statistical data processing, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article;

Malakhov A.B. – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article;

Angel A.E. – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article;

Shubina Y.F. – collection and processing of material;

Smirnova E.V. – compilation of a list of references, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article;

Dymnova L.V. – editing, responsibility for the integrity of all parts of the article;

Angel A.E. – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article;

Sharshakova A.A. – collection and processing of material;

Asalkhanova S.B. – collection and processing of material;

All authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts.

Сведения об авторах

Власова Анна Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующий отделом клинической фармакологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; специалист отдела организации медицинского обеспечения по клинической фармакологии ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>

Бережанский Павел Вячеславович – доцент кафедры детских болезней клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России; ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы; врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; старший научный сотрудник отдела педиатрии ГБУЗ «НИКИ детства МЗ МО»; <https://orcid.org/0000-0001-5235-5303>

Малахов Александр Борисович – д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России; главный внештатный детский специалист пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы; врач-пульмонолог ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», руководитель отдела педиатрии ГБУЗ «НИКИ детства МЗ МО»; <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>

Шубина Юлия Федоровна – канд. мед. наук, заведующая централизованной клинко-диагностической лабораторией ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0001-8661-3817>

Смирнова Елена Викторовна – врач – клинический фармаколог ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; эксперт-аналитик управления НМИЦ по профилю «педиатрия» и «анестезиология-реанимация (дети)» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-4382-462X>

About authors

Anna V. Vlasova – PhD in Medicine, Head of Clinical Pharmacology Department of Morozov Children's City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Clinical Pharmacology and Medical Management Specialist of the Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, <https://orcid.org/0000-0001-5272-2070>

Pavel V. Berezhanskiy – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases of the Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Fellow of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology of the People's Friendship University of Russia (RUDN), Pulmonologist of Morozov Children's City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, Senior Researcher of the NIKI of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow region, <https://orcid.org/0000-0001-5235-5303>

Alexander B. Malakhov –D.Sc. (Medicine), Professor of the Department of Children's Diseases of the Clinical Institute of Children's Health named after N.F. Filatov of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Chief Specialist in Pulmonology of Moscow Healthcare Department, Pulmonologist of Morozov Children's City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, Head of the Pediatrics Department of the NIKI of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region

Yuliya F. Shubina – PhD in Medicine, Head of Clinical Laboratory Department of Morozov Children's City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department; <https://orcid.org/0000-0001-8661-3817>

Elena V. Smirnova – Clinical Pharmacologist of Morozov Children's City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, Expert Analyst on Pediatrics and Pediatric Anesthesiology and Resuscitation of National Medical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University <https://orcid.org/0000-0002-4382-462X>

Дымнова Лилия Владимировна – юрисконсульт ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; эксперт-аналитик управления НМИЦ по профилю «педиатрия» и «анестезиология-реанимация (дети)» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-4815-3204>

Анджель Андрей Евгеньевич – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0003-1287-3039>

Шаршакова Анастасия Алексеевна – врач-педиатр отделения педиатрии и сочетанной патологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; <https://orcid.org/0009-0002-0321-7400>

Асалханова Сарюна Баировна – заведующий приемным отделением ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»; <https://orcid.org/0000-0002-2427-3818>

Для корреспонденции

Власова Анна Викторовна
annavlasova75@mail.ru

Liliya V. Dymnova – Legal Adviser of Morozov Children's City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, Expert Analyst on Pediatrics and Pediatric Anesthesiology and Resuscitation of National Medical Research Center of National Medical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University <https://orcid.org/0000-0002-4815-3204>

Andrey E. Angel – Deputy Head Physician of Morozov Children's City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, <https://orcid.org/0000-0003-1287-3039>

Anastasia A. Sharshakova – Pediatrician, Department of Pediatrics and Combined Pathology of Morozov Children's City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, <https://orcid.org/0009-0002-0321-7400>

Saryuna B. Asalkhanova – Head of the Admission Department, Morozov Children's City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department, <https://orcid.org/0000-0002-2427-3818>

Corresponding author

Anna V. Vlasova
annavlasova75@mail.ru