

УДК 579.8:616.94-053.2:615.015.8
DOI 10.31654/2786-8478-2025-BN-3-62-68

Мачужак А. А.

аспірантка кафедри біології,
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
drannaarhidey@gmail.com
orcid.org/0009-0001-0461-2528

**АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТЕРАПІЯ НА ОСНОВІ СИНЕРГІЗМУ У ДІТЕЙ
З СЕПСИСОМ, ВИКЛИКАНИМ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИМИ ОРГАНІЗМАМИ**

*Антимікробна резистентність (АМР) є однією з найбільших загроз сучасній глобальній системі охорони здоров'я, що вимагає термінових дій як на національному, так і на міжнародному рівнях. Поширення мультирезистентної грамнегативної флори значно ускладнює ведення інфекційних хвороб, зокрема у відділеннях інтенсивної терапії, де пацієнти часто перебувають у критичному стані, потребуючи високоефективної та швидкої антибактеріальної терапії. Актуальність проблеми зростає на тлі обмеженої доступності сучасних антибактеріальних препаратів в окремих країнах, зокрема в Україні, а також через зростання числа інфекцій, резистентних до карбапенемів, колістину, цефалоспоринів та комбінацій β-лактамів з інгібіторами β-лактамаз. Метою цього дослідження було оцінити ефективність застосування синергічних комбінацій антибактеріальних препаратів у лікуванні сепсису, викликаного мультирезистентною флорою, у дітей різного віку, які перебували у відділенні інтенсивної терапії НДСЛ «Охматдит». Дослідження включало аналіз 10 клінічних випадків у пацієнтів віком від 1 місяця до 17 років, що надійшли у важкому стані з підтвердженим септичним процесом, спричиненим патогенами з множинною лікарською стійкістю. До дослідження увійшли як пацієнти хірургічного, так і соматичного профілю. Всі випадки супроводжувалися бактеріологічним виявленням мультирезистентних збудників, серед яких домінували *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*. Для визначення оптимальної комбінації антибіотиків було застосовано метод перехресного тестування (cross-testing) та кількісні методи оцінки *in vitro* синергічної активності антибактеріальних засобів. У процесі дослідження були виявлені декілька ефективних комбінацій, зокрема: колістин + тігециклін, фосфоміцин + колістин, іміпенем + фосфоміцин, азтреонам + цефтазидим/авібактам, меропенем + тігециклін, колістин + рифампіцин тощо. У кожному клінічному випадку призначення лікування базувалося на результатах тестування чутливості збудників до синергічних комбінацій, що дало змогу уникнути неефективної емпіричної терапії та швидко досягти позитивної динаміки. Спостерігалось достовірне зниження рівнів С-реактивного білка, прокальцитоніну та інтерлейкіну-6, що свідчить про зменшення системного запального процесу. Наприклад, у випадку пацієнта з *Acinetobacter baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa* після застосування комбінації меропенему з тігецикліном відзначалося зниження ІЛ-6 з 848 пг/мл до 69.08 пг/мл, а прокальцитонін – з 89.19 нг/мл до 0.43 нг/мл. В інших випадках комбінації колістину з тігецикліном або меропенемом забезпечили позитивну клінічну динаміку з нормалізацією рівнів запальних маркерів і покращенням загального стану пацієнтів. Отримані результати свідчать про переваги підходу до антибактеріальної терапії на основі тестування синергії, особливо в умовах, коли антибактеріальні препарати виявляються неефективними через високий рівень резистентності. Методика підбору антибактеріальної терапії з урахуванням синергічної дії дозволяє підвищити ефективність лікування. Такі дані є необхідною складовою для раціонального призначення*

антибіотиків у клінічній практиці, особливо при веденні критично хворих дітей з тяжкими інфекційними ускладненнями. У висновку, результати дослідження демонструють доцільність застосування підходів, заснованих на синергічній дії антибактеріальних препаратів, у лікуванні мультирезистентних інфекцій у дітей. Використання таких методик є особливо актуальним в умовах обмежених ресурсів, коли немає доступу до сучасних дороговартісних антибіотиків, рекомендованих міжнародними протоколами.

Ключові слова: сепсис, мультирезистентні організми, антибактеріальна резистентність, синергічна дія, прокальцитонін, С-реактивний білок, лейкоцити.

Вступ. Військові конфлікти, такі як в Україні, є важливим фактором, що сприяє розвитку резистентності до антимікробних препаратів. Ризик інфікування ран і важливість суворих гігієнічних заходів для зменшення його виникнення та наслідків добре відомі. Резистентність до антимікробних препаратів розвивається, коли бактерії, віруси, грибки та паразити мутують або набувають генетичного матеріалу від інших організмів і більше не реагують на лікування, зрештою перетворюючись на організми з множинною лікарською стійкістю. Антимікробна резистентність є однією з найважливіших глобальних проблем охорони здоров'я [1]. У Звіті Верховного комісара Організації Об'єднаних Націй у справах біженців про глобальні тенденції за 2022 рік оцінюється, що майже 110 мільйонів людей (>1:74 населення світу) були примусово переміщені в межах своєї країни походження або до сусідніх країн у всьому світі [2]. Висока частота травматичних ушкоджень кісток та м'яких тканин у людей, які зазнали травм, вимагає хірургічного втручання з контролю пошкоджень, яке часто проводиться в закладах, де відсутні звичайні засоби контролю інфекцій, що призводить до легшого забруднення ран організмами навколишнього середовища. Для вирішення цих проблем медичні працівники використовують антибіотики широкого спектру дії, що також може збільшити розвиток антимікробної резистентності. Національна система спостереження за мультирезистентними захворюваннями у Нідерландах повідомила про 58 пацієнтів, які нещодавно подорожували з України, з яких половина нещодавно контактувала з лікарнею в Україні до поїздки, що різко контрастує з їхнім довоєнним досвідом, коли жодних мультирезистентних мікроорганізмів (МРО), пов'язаних з поїздками до України, не було виявлено [3]. У Нідерландах повідомлялося про зростання кількості ізолятів *Klebsiella pneumoniae* з МРЗ, які продукують NDM-1 або NDM-1/OXA-4820 [4,5].

Грамнегативні організми з множинною лікарською стійкістю, включаючи ті, що стійкі до колістину, цефідероколу та нових комбінацій інгібіторів β-лактамінів та β-лактамаз, створюють значні труднощі в лікуванні інфекцій, пов'язаних з бойовими пораненнями, у пацієнтів в Україні та тих, хто був репатрійований в інші країни [3]. Скотт Палетт разом з співавторами описали клінічний випадок лікування 35-річного чоловіка у листопаді 2022 року після поранення лівої гомілки, під час бойових дій в Україні. Йому негайно було проведено операцію з контролю пошкоджень у місцевому польовому шпиталі та негайно транспортовано до травматологічного шпиталю третинного рівня у Великій Британії, що вимагало ретельного очищення інфікованих кісток та м'яких тканин. Бактеріальна культура гною та кісток виділила *Klebsiella pneumoniae*, що продукує метало-β-лактамазні карбапенемази Нью-Делі, *Acinetobacter baumannii* та *Enterococcus faecalis*. Тестування на чутливість виявило організми з високою стійкістю до множинних лікарських засобів. Початкове лікування включало комбінацію внутрішньовенного цефідероколу (1 г кожні 8 годин), фосфоміцину (8 г кожні 8 годин), тайгецикліну (200 мг негайно, потім 100 мг кожні 12 годин), амікацину (15 мг/кг негайно) та ванкомицину (2 г кожні 8 годин для підтримки мінімального рівня 15–20 мг/л). Пацієнт не переносив тайгециклін у цій дозі. Через брак варіантів лікування його режим було переведено на цефідерокол (2 г кожні 6

годин), еравациклін (100 мг кожні 12 годин), амікацин (15 мг/кг негайно) та колістин (3 000 000 одиниць кожні 8 годин) [6]. Варто зауважити, що антибактеріальні препарати, використанні колегами у Великобританії, є дуже дорогівартісними, частина з них не зареєстрована в Україні і є не доступною для використання.

Вперше в Україні була розроблена кумулятивна антибіотикограма [7]. Для *Escherichia coli* 66% та 69% ізолятів були чутливими до цефтазидиму та цефтриаксону відповідно, при цьому продукція ESBL була підтверджена у 28% ізолятів. Майже всі ізоляти (99%) були чутливими до меропенему. З ізолятів *E. coli*, що продукують ESBL, які пройшли тестування на чутливість до колістину (n = 25), 100% мали мінімальну інгібуючу концентрацію (МИК) ≤ 2 мг/л. На противагу цьому, для *Klebsiella pneumoniae* 26% та 27% ізолятів були чутливими до цефтазидиму та цефтриаксону відповідно, при цьому продукція ESBL була підтверджена у 31% ізолятів. Більше половини (59%) ізолятів були чутливими до меропенему. З ізолятів *K. pneumoniae*, стійких до карбапенемів, які пройшли додаткове тестування на чутливість (n = 60), 59% мали мінімальну інгібуючу концентрацію колістину ≤ 2 мг/л, і лише 38% були чутливими до цефтазидиму/авібактаму. Для *Pseudomonas aeruginosa* лише 53% ізолятів були чутливими до меропенему, 85% – до азтреонаму, а 100% мали мінімальну інгібуючу концентрацію (МИК) колісту ≤ 2 мг/л. З тих карбапенем-резистентних ізолятів, які пройшли додаткове тестування на чутливість (n = 64), лише 12% були чутливими до цефтазидиму/авібактаму. Аналогічно, для *Acinetobacter* spp. лише 37% ізолятів були чутливими до меропенему. Чутливість до ампіциліну/сульбактаму також була низькою – 45%. Профіль чутливості для карбапенем-резистентних *Acinetobacter* spp. був особливо низьким, причому лише колістин зберіг достовірну активність *in vitro* проти цього роду [7].

Комісія з розробки рекомендацій Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (ESCMID) щодо лікування інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями з множинною лікарською стійкістю розглянула докази для кожного патогену, критично оцінивши існуючі дослідження та надали терапевтичні рекомендації для вибору антибактеріальної терапії у пацієнтів з МРМ [8]. У пацієнтів з КРС (карбапенем стійкими) препаратами вибору можуть бути сучасні інгібіторзахищені карбапенеми; з ОХА-48- цефтазідім-авібактам, MBL – цефідерокол. Як зазначалось вище дані препарати дуже дорогівартісні та не доступні в Україні. Тому визначення синергічної дії антибактеріальних препаратів дає можливість визначити комбінації препаратів для лікування пацієнтів з сепсисом, викликаного МРМ.

Мета роботи – дослідити ефективність використання синергічної дії антибактеріальних препаратів у рандомізованій вибірці пацієнтів із сепсисом, обумовленим мультирезистентною флорою.

Методи та організація досліджень. Дослідження проводились на базі відділення інтенсивної терапії НДСЛ «Охматдит» МОЗ України. До вибірки увійшло 10 пацієнтів віком від 1 місяця до 17 років, пацієнти хірургічного та соматичного профілю, у критичному стані з підтвердженим септичним процесом, спричиненим мультирезистентною флорою, – перед призначенням антибактеріальної терапії на основі синергічної дії та на її фоні. Дослідження проводилось з 1 жовтня 2023 р. по теперешній час.

Клінічний діагноз встановлювався на основі клінічної картини, збору анамнестичних даних, фізикального обстеження, даних лабораторно-інструментальних методів обстеження: загальноклінічних аналізів, показників маркерів запалення, результатів бактеріологічних досліджень.

Робота виконана у відповідності до біоетичних норм із дотриманням відповідних принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних законів України [9, 10].

Результати досліджень та їх обговорення. Пацієнт 1. За результатами бактеріологічного дослідження мокроти – *K. pneumoniae* MBL. Лейкоцити (Л)

21.8·10⁹/л, С-реактивний білок (СРБ) 98.7 мг/л (норма < 6 мг/л), прокальцитонін (ПКТ) 0.106 нг/мл (норма 0.020–0.046 нг/мл). Призначено колістин. Враховуючи важкий стан пацієнта та можливе погіршення стану, для прийняття рішення про посилення антибактеріальної терапії – методом перехресного тестування виявлена синергічна дія АБ: тігециклін+колістин, фосфоміцин+колістин, іміпенем+фосфоміцин, азтреонам+цефтазидим/авібактам. На комбінації тігацикліну з колістином відмічається позитивна динаміка. Л 13.3·10⁹/л, СРБ 6.4 нг/мл.

Пацієнт 2. За результатами бактеріологічного дослідження мокроти – *K. pneumoniae* MBL. Л 13.3·10⁹/л, СРБ (117.9) 42.11 мг/л, ПКТ 0.17 нг/мл. Л 8.45·10⁹/л, СРБ 21 мг/л, ПКТ 0.148 нг/мл. Призначено меронем+ципрофлоксацин. Методом перехресного тестування виявлена синергічна дія АБ: іміпенем+колістин, іміпенем+тігециклін, тігециклін+колістин, фосфоміцин+колістин. Методом співвідношень виявлена синергічна дія: азтреонам+цефтазидим/авібактам. Враховуючи стрімке погіршення стану призначено: азтреонам+цефтазидим/авібактам. Л 8.45·10⁹/л, СРБ 21 мг/л, ПКТ 0.148 нг/мл.

Пацієнт 3. За результатами бактеріологічного дослідження матеріалу з рани – *A. baumannii*, *P. aureginosa*. Л 8.5·10⁹/л, СРБ 251.8 мг/л, ПКТ 89.19 нг/мл, інтерлейкін 6 (ІЛ6) 848 пг/мл (норма < 7.0). Кількісним методом виявлена синергічна дія АБ: меропенем+тігециклін. Призначено: меропенем+тігециклін. Л 16.1·10⁹/л, СРБ 138.7 мг/л, ПКТ 0.43 нг/мл, ІЛ6 69.08 пг/мл.

Пацієнт 4. За результатами бактеріологічного дослідження мокроти – *K. pneumoniae*. Л 12.2·10⁹/л, СРБ 182.2 мг/л, ПКТ 15.3 нг/мл. Методом перехресного тестування виявлена синергічна дія АБ: колістин+тігециклін. Призначено: колістин+тігециклін. Л 8.5·10⁹/л, СРБ 7.58 мг/л, ПКТ 0.5 нг/мл.

Пацієнт 5. За результатами бактеріологічного дослідження бронхо-альвеолярного лаважу – *K. pneumoniae*. Л 13.2·10⁹/л, СРБ 13.2 мг/л. Методом перехресного тестування виявлена синергічна дія АБ: колістин+тігециклін. Призначено: колістин+тігециклін. Л 10.4·10⁹/л, СРБ негативний.

Пацієнт 6. За результатами бактеріологічного дослідження бронхо-альвеолярного лаважу, сечі – *K. pneumoniae*. Л 38.2·10⁹/л, СРБ 246.4 мг/л. ПКТ 2.42 нг/мл. Методом перехресного тестування виявлена синергічна дія АБ: цефтазідім/авібактам + азтреонам. Призначено: цефтазідім/авібактам + азтреонам. Л 18.8·10⁹/л, СРБ 45.3 мг/л. ПКТ 0.8 нг/мл.

Пацієнт 7. За результатами бактеріологічного дослідження матеріалу з оклюзійної пов'язки – *P. aureginosa*. Л 24.7·10⁹/л, СРБ 316.8 мг/л, ПКТ 43.5 нг/мл, ІЛ6 160.6 пг/мл. Якісним методом виявлена синергічна дія АБ: азтреонам+ципрофлоксацин, азтреонам+амікацин, азтреонам+тігациклін. Призначено: азтреонам+тігациклін Л 5.6·10⁹/л, СРБ 32 мг/л, ПКТ 1.46 нг/мл, ІЛ6 18 пг/мл.

Пацієнт 8. За результатами бактеріологічного дослідження мокроти – *K. pneumoniae*. Л 27.3·10⁹/л, СРБ 268 мг/л. ПКТ 12.4 нг/мл. Методом перехресного тестування виявлена синергічна дія АБ: колістин+рифампіцин, колістин+тігациклін. Призначено: колістин+тігациклін. Л 14.5·10⁹/л, СРБ 26.7 мг/л. ПКТ 0.43 нг/мл.

Пацієнт 9. За результатами бактеріологічного дослідження ліквору – *K. pneumoniae*. Л 36.7·10⁹/л, СРБ 167.4 мг/л. ПКТ 21.5 нг/мл. Методом перехресного тестування виявлена синергічна дія АБ: колістин+рифампіцин, колістин+меропенем. Призначено: колістин+меропенем. Л 8.8·10⁹/л, СРБ 43.8 мг/л. ПКТ 0.153 нг/мл.

Пацієнт 10. За результатами бактеріологічного дослідження мокроти – *K. pneumoniae*. Л 24.9·10⁹/л, СРБ 187.6 мг/л. ПКТ 5.4 нг/мл. Методом перехресного тестування виявлена синергічна дія АБ: меропенем+тігациклін. Призначено: меропенем+тігациклін. Л 12.4·10⁹/л, СРБ 18 мг/л. ПКТ 0.4 нг/мл.

Висновки. Превалюючою мультирезистентною флорою у відділенні інтенсивної терапії є штами *K. pneumoniae*. Згідно принципів призначення антибактеріальної терапії: спочатку емпірична терапія; перегляд через 24–48 год. відповідно до

результатів бак. посівів і стану пацієнта; в разі погіршення стану пацієнта за умови інфікування мультирезистентною флорою необхідно мати резервний варіант антибактеріальної терапії, згідно синергічної дії. Методика синергічної дії є перспективною та може запобігати підвищенню летальності. Отримані результати безумовно потребують продовження дослідження ефективності антибактеріальної терапії на основі синергізму.

Література

1. World Health Organisation. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/864486/retrieve>
2. UK Health Security Agency. Framework of actions to contain carbapenemase-producing Enterobacterales. (2022). https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1107705/Framework_of_actions_to_contain_CPE.pdf
3. Zwitter RD, et al. Multidrug-resistant organisms in patients from Ukraine in the Netherlands, March to August 2022. *Euro Surveill.* 2022;27:2200896. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.50.2200896.
4. Sandfort M, et al. Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Germany associated with the war in Ukraine, 2022. *Euro Surveill.* 2022;27:2200926. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.50.2200926.
5. Pallett SJC, Boyd SE, O'Shea MK, Martin J, Jenkins DR, Hutley EJ. The contribution of human conflict to the development of antimicrobial resistance. *Commun Med (Lond)*. 2023 Oct 25;3(1):153. doi: 10.1038/s43856-023-00386-7.
6. Pallett SJC, Trompeter A, Basarab M, Moore LSP, Boyd SE. Multidrug-resistant infections in war victims in Ukraine. *Lancet Infect Dis.* 2023 Aug;23(8):e270-e271. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00391-2. Epub 2023 Jul 11.
7. Vodianyuk A, Holovnia O, Diomin E, Letourneau AR, Poznansky MC, Shenoy ES, Turbett SE. Resistance is reality: findings from the first Ukrainian cumulative antibiogram. *JAC Antimicrob Resist.* 2024 Oct 9;6(5):dlae156. doi: 10.1093/jacamr/dlae156.
8. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Paul, Mical et al. *Clinical Microbiology and Infection.* 2022. Volume 28, Issue 4, 521–547.
9. Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles of medical research with the participation of a person as an object of research" (2008). Document 990_005, edition dated 10.01.2008. [online]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005. [Accessed 05.05.2022]
10. General Declaration on Bioethics and Human Rights. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization: Science and Technology Ethics Division: Social Sciences and Humanities Sector. [Internet]. 2005. Available from: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180r.pdf>.

References

1. World Health Organisation (2015). Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/864486/retrieve> [in English].
2. UK Health Security Agency (2022). Framework of actions to contain carbapenemase-producing Enterobacterales. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1107705/Framework_of_actions_to_contain_CPE.pdf [in English].
3. Zwitter RD, et al (2022). Multidrug-resistant organisms in patients from Ukraine in the Netherlands, March to August 2022. *Euro Surveill.* 2022;27:2200896. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.50.2200896 [in English].
4. Sandfort M, et al (2022). Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Germany associated with the war in Ukraine, 2022. *Euro Surveill.* 2022;27:2200926. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.50.2200926 [in English].

5. Pallett SJC, Boyd SE, O'Shea MK, Martin J, Jenkins DR, Hutley EJ. (2023). The contribution of human conflict to the development of antimicrobial resistance. *Commun Med (Lond)*. 2023 Oct 25;3(1):153. doi: 10.1038/s43856-023-00386-7[in English].
 6. Pallett SJC, Trompeter A, Basarab M, Moore LSP, Boyd SE. (2023). Multidrug-resistant infections in war victims in Ukraine. *Lancet Infect Dis*. 2023 Aug;23(8):e270-e271. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00391-2. Epub 2023 Jul 11 [in English].
 7. Vodianyuk A, Holovnia O, Diomin E, Letourneau AR, Poznansky MC, Shenoy ES, Turbett SE. (2024). Resistance is reality: findings from the first Ukrainian cumulative antibiogram. *JAC Antimicrob Resist*. 2024 Oct 9;6(5):dlae156. doi: 10.1093/jacamr/dlae156 [in English].
 8. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). Paul, Mical et al. *Clinical Microbiology and Infection*/ 2022. Volume 28, Issue 4, 521–547 [in English].
 9. Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles of medical research with the participation of a person as an object of research" (2008). Document 990_005, edition dated 10.01.2008. [online]. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005 [Accessed 05.05.2022] [in English].
 10. General Declaration on Bioethics and Human Rights. (2005). United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization: Science and Technology Ethics Division: Social Sciences and Humanities Sector. [Internet]. 2005. Available from: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180r.pdf>. [in English].
-

Machuzhak A.

PhD student, Department of Biology,
Nizhyn Mykola Gogol State University
drannaarhidey@gmail.com
orcid.org/0009-0001-0461-2528

ANTIBACTERIAL THERAPY BASED ON SYNERGY IN CHILDREN WITH SEPSIS CAUSED BY MULTIDRUG RESISTANT ORGANISMS

*Antimicrobial resistance (AMR) is one of the greatest threats to the modern global health system, demanding urgent action both nationally and internationally. The spread of multidrug-resistant Gram-negative flora significantly complicates the management of infectious diseases, particularly in intensive care units where patients are often critically ill and require highly effective and rapid antibiotic therapy. The relevance of the problem is further increased by limited access to modern antibacterial agents in some countries—especially in Ukraine—as well as by the rising incidence of infections resistant to carbapenems, colistin, cephalosporins, and β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. The aim of this study was to assess the efficacy of synergistic combinations of antibacterial agents in treating sepsis caused by multidrug-resistant flora in children of various ages admitted to the intensive care unit of the National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt». The study included an analysis of 10 clinical cases of patients aged from 1 month to 17 years, who arrived in critical condition with confirmed septic processes caused by pathogens exhibiting multiple drug resistance. Both surgical and somatic patients were included. In all cases, bacteriological testing revealed multidrug-resistant pathogens, predominated by *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii*. To determine the optimal antibiotic combinations, the cross-testing method (cross-testing) and quantitative in vitro methods of assessing synergistic activity of antibacterial agents were used. During the study, several effective combinations were identified, including colistin + tigecycline, fosfomycin + colistin, imipenem + fosfomycin, aztreonam + ceftazidime/avibactam, meropenem +*

tigecycline, and colistin + rifampicin. In each clinical case, the therapeutic regimen was based on the sensitivity test results of the isolates to the synergistic combinations, allowing avoidance of ineffective empirical therapy and achieving a rapid positive dynamic. A significant decrease in levels of inflammatory biomarkers—C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin -6—was observed, indicating a reduction in systemic inflammatory response. For example, in the case of a patient with Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa, following the application of meropenem plus tigecycline, IL -6 decreased from 848 pg/mL to 69.08 pg/mL, and procalcitonin dropped from 89.19 ng/mL to 0.43 ng/mL. In other cases, combinations of colistin with tigecycline or meropenem also provided positive clinical courses, normalization of inflammatory markers, and improvement in overall patient condition. The results obtained indicate advantages of the therapeutic approach based on assessment of synergistic action of antibiotics, especially under conditions in which standard antibacterial agents prove ineffective due to high levels of pathogen resistance. The method of selecting antibiotic therapy considering synergy enhances treatment efficacy. Such data are an essential component for rational prescribing of antibiotics in clinical practice, particularly in managing critically ill children suffering from severe infectious complications. In conclusion, the study results demonstrate the advisability of applying approaches founded on synergistic action of antibacterial agents in treating multidrug-resistant infections in children. Use of such methodologies is especially relevant in resource-limited environments where access to modern, costly antibiotics recommended by international protocols is lacking.

Key words: Sepsis, multidrug-resistant organisms, antimicrobial resistance, synergistic effect, procalcitonin, C-reactive protein, leukocytes.

**Стаття до редакції надійшла 03.09.2025 року
Рецензія на статтю надійшла 22.09.2025 року**