

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

# Антимикробная терапия у новорожденных: от теории к практике

Лаврентьев С. Н.<sup>1,2</sup>, Петрова А. С.<sup>1,2</sup>, Люлька Т. С.<sup>4</sup>, Лошкова Е. В.<sup>1,3</sup>

- <sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», (ул. Коминтерна, д. 24А стр.1, г. Мытищи, 141009, Россия)
- <sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр», (шоссе Энтузиастов, 12, Балашиха, 143900, Россия)
- <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова», (ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)
- <sup>4</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Талдомская, 2, Москва, 125412, Россия)

## Резюме

В настоящее время нет единых точных статистических данных причин развития неонатального сепсиса. Данное критическое состояние сложно диагностируется на ранних этапах из-за нехватки достоверных маркеров с прогностической ценностью, а применение имеющихся в настоящий момент маркеров сепсиса с высокой специфичностью и/или чувствительностью ограничивается крупными акушерскими стационарами третьего уровня. В этой связи, в рамках ранней диагностики неонатального сепсиса становятся актуальными вопросы, связанные с многофакторной оценкой риска реализации неонатального сепсиса, на основании

которой будут оправданы показания для назначения терапии в рамках профилактики данного состояния. Наиболее частой этиологической причиной развития сепсиса являются многочисленные возбудители: бактерии, вирусы и грибы. Это вновь оставляет сложности в выборе правильной терапевтической тактики, особенно в рамках антибиотикотерапии, протоколы которой разнятся от стационара к стационару не только в России, но и в мире. Основываясь на практике отечественных и зарубежных коллег, необходимо обсуждать протоколы ведения пациентов с таким сложным диагнозом как сепсис.

**Ключевые слова:** новорожденный, неонатология, антибиотики, антимикробная терапия

**Для цитирования:** Лаврентьев С. Н., Петрова А. С., Люлька Т. С., Лошкова Е. В. Антимикробная терапия у новорожденных: от теории к практике. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(2):80–90. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-80-90

## REVIEW

# Antimicrobial therapy in newborns: from theory to practice

S. N. Lavrentyev<sup>1,2</sup>, A. S. Petrova<sup>1,2</sup>, T. S. Lyulka<sup>2</sup>, E. V. Loshkova<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Reasearch Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, (24 A, bldg. 1, Comintern str., Mytishchi, 141009, Russia)
- <sup>2</sup> "Moscow Regional Perinatal Center", (12, Entuziastov highway, Balashikha, 143900, Russia)
- <sup>3</sup> Scientific institution Medical Genetic Research Center named after Academician N. P. Bochkov, (1, Moscvorechye, Moscow, 115522, Russia)
- <sup>4</sup> Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, (2, Taldomskaya, Moscow, 125412, Russia)

## Информация об авторах / Information about authors

Петрова Анастасия Сергеевна, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела неонатальной медицины и когнитивного развития; заместитель главного врача по педиатрической части

Лаврентьев Сергей Николаевич, научный сотрудник отдела неонатальной медицины и когнитивного развития

✉ Лошкова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета; старший научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний; e-mail: loshkova@rambler.ru

Люлька Татьяна Сергеевна, ординатор 1 года обучения

Anastasia S. Petrova, MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher of the Department of Neonatal Medicine and Cognitive Development; Deputy Chief Physician for Pediatrics; ORCID: 0000-0002-8020-2598

Semen N. Lavrentyev, Anesthesiologist/Resuscitator, Neonatal Intensive Care Unit; Research Assistant, Research; ORCID: 0000-0002-2214-1336

✉ Elena V. Loshkova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics; Senior Researcher at the Department of Hereditary and Metabolic Diseases; e-mail: loshkova@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-3043-8674

Tatiana S. Liulka, 1st year resident; ORCID: 0000-0003-2048-1852

## Summary

Currently, there are no uniform accurate statistical data on the development of neonatal sepsis. This critical condition is difficult to diagnose in the early stages due to the lack of reliable markers with high prognostic value, and the use of currently available sepsis markers with high specificity and/or sensitivity is limited to large tertiary level obstetric hospitals. In this regard, as part of the early diagnosis of neonatal sepsis, issues related to a multifactorial assessment of the risk of neonatal sepsis becoming relevant, on the basis of which indications for

prescribing therapy for the prevention of this condition will be justified. The most common etiological cause of sepsis is numerous pathogens: bacteria, viruses and fungi. This again leaves difficulties in choosing the right therapeutic tactics, especially within the framework of antibiotic therapy, the protocols of which vary from hospital to hospital not only in our country, but throughout the world. Based on the practice of domestic and foreign colleagues, it is necessary to discuss protocols for the management of patients with such a complex diagnosis as sepsis.

**Keywords:** newborn, neonatology, antibiotics, antimicrobial therapy

**For citation:** Lavrentyev S. N., Petrova A. S., Lyulka T. S., Loshkova E. V. Antimicrobial therapy in newborns: from theory to practice. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(2):80–90. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-2-80-90

## Распространённость

В анализе глобальной распространённости неонатального сепсиса (НС), опубликованном в 2018 году, частота данного критического состояния составила 2202 случая на 100 тыс. живорожденных детей. При этом частота заметно возрастала с уменьшением гестационного возраста при рождении и составляла, по данным разных авторов, от 0,31 случая на 1000 живорождений среди доношенных и 0,76 на 1000 среди недоношенных до 7,4 на 1000 живорождений у новорожденных с ЭНМТ [1]. Распространённость неонатального сепсиса (НС)

в Московской области не известна. Исходя из общемировых данных, при среднегодовой рождаемости 70 тыс. детей в Московской области сепсис ожидается у 1500 тыс. новорожденных.

На данный момент, общепринятого понятия сепсис новорождённого не существует [2], и в каждом отдельном исследовании используются различные определения данного состояния. Сепсис классически подразделяется на ранний неонатальный: от рождения до 72 часов, и поздний неонатальный: от 72 часов до 28 дней [3].

## Причины и этиология

Этиологической причиной развития заболеваний, которые потенциально могут осложняться сепсисом, являются различные возбудители: бактерии, вирусы, грибы и т.д., причём при раннем неонатальном сепсисе будет ожидаться материнская патогенная флора, в то время как при позднем неонатальном сепсисе она может быть и госпитальной, а также флорой внебольничных заболеваний. Преобладающей этиологической причиной неонатального сепсиса являются бактериальные агенты, однако, данное критическое состояние может быть вызвано и течением молниеносных вирусных инфекций. По частоте встречаемости вирусов в отделениях ОРИТН до 40% случаев могут выступать энтеро- и пареховирусы и до 30% респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) [4]. Третьими по частоте встречаемости являются грибковые возбудители. По данным Christoph P. Hornik et al., 53 вида рода *Candida* в общей

сложности ответственны за 3% раннего и 11% позднего неонатального сепсиса.

При раннем сепсисе бактериальной этиологии *Streptococcus group B* (SGB) и *Escherichia coli* составляют до 70–80% при выделении культур из крови и спинномозговой жидкости новорожденных [5]. При этом заболевание, вызванное *Escherichia coli*, в основном встречается среди недоношенных детей, а заболевание, вызванное SGB, в основном встречается среди доношенных детей, причем почти половина случаев регистрируется у детей, рожденных от матерей с отрицательными результатами скринингового теста на SGB [6].

Факторы риска, связанные с ранним стрептококковым неонатальным сепсисом у доношенных детей, включают колонизацию SGB во время родов или бактериурию во время текущей беременности, а также данные стрептококковых

## Информация об авторах / Information about authors

### Информация о финансировании

Финансирование работы не проводилось.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Информированное согласие

Дизайн исследования не предполагал наличия информированного согласия пациентов или их родителей либо законных представителей.

## Вклад авторов / Contribution of the authors

А. С. Петрова – обсуждение рукописи, окончательная проверка рукописи.

С. Н. Лаврентьев – разработка научного дизайна публикации, анализ литературы и написание обзора, структурирование материала, обсуждение рукописи.

Е. В. Лoshkova – структурирование материала, обсуждение рукописи, окончательная проверка рукописи.

Т. С. Лyлька – структурирование материала, обсуждение рукописи, техническое редактирование.

### Financial support

The work was not funded.

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Informed consent

The design of the study did not require the informed consent of patients or their parents or legal guardians.

A. S. Petrova – discussion of the manuscript, final verification of the manuscript.

S. N. Lavrentyev – development of scientific design of the publication, analysis of literature and writing a review, structuring of the material, discussion of the manuscript.

E. V. Loshkova – structuring of the material, discussion of the manuscript, final verification of the manuscript.

T. S. Lyulka – structuring of the material, discussion of the manuscript, technical editing.

заболеваний при предыдущей беременности [7]. У недоношенных детей со гестационным возрастом (ГВ) менее 35 недель факторами риска развития раннего неонатального сепсиса являются спонтанные преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, тахикардия плода, подозрение на развитие внутриутробной инфекции и хориоамнионит [8].

Наиболее частым возбудителем позднего неонатального сепсиса в мировой практике признан *Coagulase-negative streptococcus* (CoNS), ассоциированный с инфекцией, связанной с центральным венозным катетером. Кроме CoNS, возбудителями также могут выступать *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.* и *Candida spp.* [9].

Возвращаясь к обсуждению причин развития неонатального сепсиса, стоит отметить, что факторами риска его развития, установленными еще в конце XX века,

### Диагностика

Диагностика септического состояния у новорожденных затруднена, и поиски достоверных маркеров системного воспаления продолжаются. Существует острая необходимость в биомаркерах с высокой специфичностью, которые можно быстро идентифицировать, чтобы диагностировать НС до получения положительной культуры крови [13]. Золотым стандартом диагностики остается обнаружение возбудителя в крови, однако, микробиологическое исследование крови положительно только в 30–40% случаев сепсиса, а в одной трети (клинически определенных) случаев все культуры стерильны [14]. Однако, результаты недавних исследований заставляют по-новому взглянуть на теорию о стерильности сред. По данным Cedric C. S. Tan и соавт., 2023, при анализе 9770 образцов крови в 18% из них был обнаружен один микробный агент. Всего было обнаружено 117 микробных видов в крови этих здоровых пациентов, большинство из которых являются комменсалами, связанными с другими локусами. Стоит отметить, что возбудители инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи: *Staphylococcus*, *Escherichia* и *Klebsiella* редко встречались в данной когорте.

Что касается анализа образцов крови новорожденных, то они имеют более высокую распространенность микроорганизмов, связанных с большим количеством локусов. Данные микробы ассоциированы с мочеполовыми путями и кишечником. Авторы исследования связывают это с большей частотой бактериальной транслокации у новорожденных в связи с особенностями кожных покровов и слизистых оболочек по сравнению со взрослыми. [15]. Стоит отметить, что данный факт обсуждается в литературе достаточно долгое время, и у данной теории есть сторонники, а также противники т. н. теории «нестерильности внутренних сред».

Возвращаясь к диагностике, стоит отметить, что изучение маркеров сепсиса у взрослой категории пациентов также не увенчалось успехом. Систематический обзор, проведенный в 2010 году, в контексте сепсиса оценил 178 биомаркеров, среди которых только пять обладали специфичностью более 90%. У взрослых было определено три биомаркера с высокой прогностической ценностью прокальцитонинового теста (ПКТ), форма волны

и с тех пор остающиеся неизменными, являются недоношенность, очень низкая масса тела (ОНМТ), экстремально низкая масса тела при рождении (ЭНМТ), мужской пол, длительный безводный промежуток, лихорадка у матери, хориоамнионит [10]. Кроме того, по данным R. Whitley et al., 1991, роды через естественные родовые пути при наличии у матери активного первичного вируса простого герпеса (ВПГ) значительно повышают риск неонатальной инфекции, вызванной данным вирусом, которая имеет молниеносное течение и высокую смертность [11]. При оценке причин развития позднего неонатального сепсиса на первый план выходят методики оказания помощи новорожденным детям в условиях неонатальных отделений, такие как интубация трахеи и проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а также факт и длительность катетеризации периферических и центральных вен [12].

активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и продукты деградации фибрина. У новорожденных с ПКТ были изучены еще два других маркера: IL-12 и IL-10 [16].

В клинической практике данные маркеры недоступны, применение их в диагностике неонатального сепсиса ограничивается крупными акушерскими стационарами третьего уровня. В связи с этим, в рамках ранней диагностики неонатального сепсиса становятся актуальными вопросы, связанные с анамнезом матери, особенностями течения беременности и родов, а также с неонатальным осмотром ребенка. На сегодняшний день Американской академией педиатрии принята трехуровневая оценка риска реализации НС. Категориальная оценка риска: пре- и перинатальные факторы риска используются для назначения интранатальной антибиотикопрофилактики матери и последующего ведения новорожденных с риском раннего НС. Многофакторная оценка риска: данная модель предполагает использовать калькулятор риска развития раннего НС. А также третий вариант оценки риска: на основе клинического состояния новорожденного, что исключает оценку анамнеза и включает в себя лишь физикальное обследование новорожденного в динамике [17].

Стоит обратить внимание на сложность диагностики и постановки диагноза внутриамниотической инфекции, особенно хориоамнионита. Диагноз интраамниотической инфекции может быть окончательно установлен только после идентификации возбудителя с помощью микробиологического исследования амниотической жидкости, окрашивания ее по Граму или биохимического анализа. Диагноз подозрения на внутриамниотическую инфекцию ставится, когда температура матери при родах выше или равна 39,0 °C или когда температура матери при родах составляет 38,0–38,9 °C, и присутствует один дополнительный клинический фактор риска. При этом изолированная материнская лихорадка определяется как любая температура матери между 38,0 °C и 38,9 °C при отсутствии дополнительных факторов риска. Проведение антибактериальной терапии: введение антибиотиков матери во время родов рекомендуется при подозрении или подтверждении интраамниотической инфекции. Однако,

рекомендуется разделить нозологическую единицу хориоамнионит на три категории:

- изолированная материнская лихорадка;
- подозрение на интраамниотическую инфекцию;
- подтвержденная интраамниотическая инфекция.

Если акушер-гинеколог диагностирует внутриамниотическую инфекцию, а в родах присутствуют другие факторы риска раннего НС (лихорадка у матери, длительный безводный промежуток или преждевременные роды), то сотрудничество между командой неонатологов и командой акушеров-гинекологов будет очень важно для оптимизации оценки риска НС и тактики ведения новорожденного.

Стоит отметить, что акушерская тактика назначения антибактериальной терапии матери регламентирована и обуславливает не только лечение матери, но и оказывает влияние на плод в последующем лечении, а также на диагностику бактериальной инвазии у новорожденного ребенка.

По данным метаанализа, опубликованного в 2023 году, и включающего в себя 23 исследования, в которых приняли участие 7671 беременная женщина, пенициллины по-прежнему остаются рекомендуемой схемой антибиотикотерапии для снижения клинического проявления хориоамнионита у матери. Альтернативный режим включает применение комбинации клиндамицина с гентамицином, при этом клиндамицин не следует применять отдельно [18]. Также внимания заслуживает частота развития культурально подтвержденного и клинического сепсиса у новорожденных от матерей с диагностированным хориоамнионитом. По данным исследования, проведенного Tara M. Randis и соавт., и опубликованном в 2018 году, при анализе данных 9391 пары мать-новорожденный, частота хориоамнионита составила 10,3%. У 6,6% новорожденных был диагностирован подтвержденный (0,2%) или предполагаемый (6,4%) ранний НС. Только 0,7% детей, рожденных в условиях хориоамнионита, имели культурально подтвержденный сепсис с ранним началом, по сравнению с 0,1%, когда хориоамнионита не было [19]. Полученные результаты указывают на необходимость всесторонней оценки ведения новорожденного. Тактика ведения новорожденного не может быть основана только на риске развития инфекции у ребенка, по причине диагностирования инфекции у матери. Поэтому был предложен второй вариант диагностики и планирования ведения новорожденного ребенка с риском развития раннего НС, основанного на комплексной оценке течения беременности и родов, а также оценке состояния новорожденного.

Американская академия педиатрии одобрила к клиническому использованию калькулятор (*Kaiser Sepsis Calculator*) риска развития раннего неонатального сепсиса у новорожденных с гестационным возрастом  $\geq 34$  недель. В калькулятор введены ГВ, результат микробиологического исследования стрептококка, температура матери во время родов, длительность безводного периода, тип и продолжительность антибиотикотерапии матери во время родов, а также оценка состояния ребенка после рождения. Калькулятор включает в себя оценку новорожденного с формированием категорий от пациента без клинических признаков до пациента с клиническими проявлениями дистресса [20]. Данный метод предполагает

оценку состояния ребенка при рождении по шкале Аргар, оценку респираторного дистресса и потребности в проведении респираторной поддержки, оценку физиологических данных, таких как частота сердечных сокращений, частота дыхания, уровень артериального давления, необходимость назначения вазопрессорной и кардиотонической поддержки, а также длительность зарегистрированных изменений. Проведение такого анализа позволяет зарегистрировать наличие дистресса у ребенка, его старт и на основании полученных данных принять обоснованное решение о старте антибактериальной терапии.

Третий подход в диагностике риска развития раннего и позднего неонатального сепсиса заключается в проведении периодических осмотров новорожденного ребенка в динамике, так как не все клинические случаи предполагают возможность диагностики анамнеза течения беременности и родов по различным причинам: отсутствие дородового наблюдения, наличие языкового барьера. Преимущество данной методики заключается в проведении последовательных осмотров с регистрацией изменений во времени. Ограничением данной методики является гестационный возраст новорожденного. Представленная методика описана в исследовании Karen M. Ruopolo et al., и опубликована в 2018 году. В случае подозрения на инфекцию новорожденный  $>35$  недель ГВ, оценивается на основании клинической картины в течение первых 48 часов жизни. Клиническая оценка должна проводиться регулярно и через относительно короткие интервалы времени, стандартизированным образом. Повторные клинические оценки должны быть подробно описаны и зарегистрированы, а критерии для начала антимикробной терапии определены заранее [21]. По данным Alberto Berardi et al., при анализе 2092 новорожденных и 1-м подтвержденном культурой раннем НС, вызванном *Haemophilus influenzae*, показатель заболеваемости составил 0,48 на 1000 новорожденных. Стандартизированная форма осмотра с подробным описанием общего самочувствия, цвета кожи и показателей витальных функций заполнялась и подписывалась через стандартные промежутки времени в возрасте 3, 6, 12, 18, 36 и 48 часов. Симптомы раннего неонатального сепсиса были диагностированы до получения лабораторных данных у 42 из 44 новорожденных. Тяжелое течение заболевания было диагностировано в течение 6 часов жизни у всех новорожденных. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, получали меньше курсов антибиотиков и имели более короткую продолжительность госпитализации. У них не было повышенного риска тяжелых осложнений и развития инфекции после выписки из стационара [22]. Данные методы диагностики хорошо зарекомендовали себя у доношенных, а также поздних недоношенных новорожденных. Данные критерии и методы не рекомендованы у глубоко недоношенных новорожденных, так как нет точных данных о физиологических нормах. Однако для данной категории пациентов также разработаны критерии диагностики риска развития раннего неонатального сепсиса.

Американская академия педиатрии указывает на необходимость разделения пациентов на две категории: новорожденные с высоким и низким риском. К новорожденным высокого риска, по рекомендациям Ruopolo K. M. и соавт., следует относить случаи преждевременных родов,

связанных с цервикальной недостаточностью, тахикардией плода, а также подозрением или наличием хориоамнионита. К родам с низким риском стоит относить преждевременные роды, связанные с изолированным состоянием матери, акушерскими показаниями при преждевременном родоразрешении, такие, как преэклампсия у матери или другое неинфекционное заболевание, плацентарная недостаточность, кесарево сечение при отсутствии родовой деятельности, попытки вызвать роды или какие-либо иные причины акушерских состояний перед родами [21]. Данная практика не исключает развитие раннего сепсиса у новорожденного и предполагает проведение адекватной диагностики ребенка после рождения.

Диагностика позднего неонатального сепсиса может быть разделена на две категории: новорожденные, поступившие в неонатальный стационар из дома, и новорожденные, находившиеся на лечении в неонатальном стационаре. Основой такого деления будет являться разница вероятных возбудителей позднего неонатального сепсиса, которые будут различаться на внебольничную и нозокомиальную флору. Соответственно, будет различаться превентивная и основанная на результатах бактериологических посевов антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия.

### Лабораторные маркеры

Отсутствие маркера для диагностики септического состояния у новорожденных и пациентов других возрастных групп ограничивает раннюю диагностику. Проблемы с лабораторными данными включают отсутствие референсных диапазонов и индексов, соответствующих возрасту, неспецифическое повышение этих маркеров в ситуациях стресса [25].

Первым и легко доступным маркером инфекционной патологии у новорожденных является клинический анализ крови и его составляющие, такие, как общее количество лейкоцитов, тромбоцитов, дифференциальные показатели лейкоцитарной формулы. Стоит отметить, что на конечный результат анализа оказывает влияние большое количество факторов: возраст новорожденного в часах, метод забора крови, способ родоразрешения, факт материнской гипертензии и пол ребенка [26]. Например, артериальная гипертензия и преэклампсия у матери могут вызвать неонатальную нейтропению и тромбоцитопению [26]. Ценность диагностических маркеров, таких как результат подсчета количества лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов, а также расчет нейтрофильного индекса (НИ) зависят от квалифицированных специалистов [27].

По оценкам разных исследовательских групп, оценка клинического анализа крови способна помочь в диагностике раннего неонатального сепсиса. При анализе 67 623 пар «лейкоциты-посев» у новорожденных, родившихся на сроке  $\geq 34$  недель гестации, авторы обнаружили, что показатели клинического анализа крови увеличивались в первые четыре часа жизни. Когда количество лейкоцитов и абсолютное количество нейтрофилов были чрезвычайно низкими (нейтрофилы  $< 1000/\text{мкл}$  или лейкоциты  $< 5000/\text{мкл}$ ), инфекция развивалась чаще, но при этом сохранялась устойчиво низкая чувствительность [28]. Christoph P. Hornik et al., при анализе 166 092 недоношенных и доношенных

Консенсус по определению состояния сепсиса у детей, проведенный в 2005 году, исключил из состава экспертов врачей-неонатологов, учитывая неопределенность показателей маркеров и возможностей клинической оценки. Однако, спустя почти 20 лет эксперты в области педиатрического и неонатального здравоохранения предприняли новую попытку дать определение понятию сепсис новорожденного и критериям диагностики данного состояния [23].

По заключению консилиума экспертов определение сепсиса новорожденного по-прежнему исключает недоношенных новорожденных, а также новорожденных, у которых сепсис развился во время нахождения в акушерском или педиатрическом стационаре в первые несколько суток после рождения, т.е. из анализа были исключены данные о новорожденных до выписки (госпитализации при родах) и детях с постконцептуальным возрастом менее 37 недель [24]. Однако шкала, представленная авторами консенсуса, применима к диагностике данного состояния у новорожденных детей, поступивших из дома, в отделения ОРИТН в критическом состоянии. Консультация данной категории пациентов службой РКЦН до оказания помощи на месте может быть осуществлена на основании критериев Феникс, представленных в консенсусе [23].

новорожденных с подозрением на ранний НС пришли к тем же выводам. Низкое количество лейкоцитов, нейтрофилов и высокий нейтрофильный индекс могут быть диагностическим критерием раннего НС [29]. Antonakos N. и соавт., пришли к выводу, что тромбоцитопения может наблюдаться и при тяжелом заболевании легких из-за секвестрации тромбоцитов и, следовательно, недостаточно специфична в диагностике сепсиса новорожденных [30].

Greenberg D. N. и Yoder B. A. резюмируют, что скрининг, проведенный между 1 и 7 часами жизни не является достаточным у новорожденных при раннем НС и молниеносном течении сепсиса, и рекомендуют проводить повторные скрининги клинического анализа крови в возрасте от 12 до 24 часов жизни.

С-реактивный белок (СРБ) согласно результатам последних исследований является неспецифичным маркером. СРБ обычно начинает увеличиваться только через 6–8 часов после начала инфекционного процесса, и его уровень регистрируется повышенным только у 35–55% новорожденных в начале заболевания. Он чувствителен, но не специфичен [31]. По данным других авторов, уровень СРБ повышается не ранее, чем через 12–24 часов течения неонатальной инфекции [31]. Учитывая эти данные, диагностика неонатального сепсиса на основании данных СРБ затруднительна, однако серийные измерения данного маркера, могут быть применены у новорожденных с целью оценки развития инфекционного процесса в динамике. Stocker M. и соавт., показали, что измерения СРБ в течение 36 часов после начала эмпирической антибиотикотерапии позволяют с высокой вероятностью исключить наличие раннего неонатального сепсиса. Пороговые значения 16 мг/л применимы для дифференциальной диагностики отсутствия предполагаемого сепсиса [32].

Прокальцитонин (ПКТ) также широко изучался у новорожденных в качестве маркера инфекционного процесса.

По данным исследования Charalampos Pierrakos и Jean-Louis Vincent, уровни ПКТ в пуповинной крови повышены у новорожденных  $\geq 32$  недель ГВ с подтвержденным или предполагаемым ранним неонатальным сепсисом, данный маркер не может быть надежным после лечения матери антибактериальными препаратами [16]. По данным Stocker M. и соавт., измерения ПКТ в течение 36 часов после начала эмпирической антибиотикотерапии позволяют с высокой вероятностью исключить наличие раннего неонатального сепсиса. При этом, пороговые значения 2,8 нг/л обеспечивают полную чувствительность [31].

Пресепсин (ПСП) в клинической диагностике неонатального сепсиса имеет диагностическое значение. В отличие от СРБ и ПКТ не имеет клинического описания у новорожденных, однако, по данным систематического обзора, опубликованного в 2022 году, и включившего 12 исследований у 828 новорожденных, пресепсин показал высокую

чувствительность и специфичность. Следует различать диагностику раннего и позднего неонатального сепсиса, а также учитывать сутки жизни и степень доношенности новорожденного [32]. Референсные значения ПСП, на которые следует ориентироваться при диагностике инфекционных заболеваний у новорожденных, не установлены. В исследовании Pagni L. et al., из 684 здоровых доношенных и недоношенных новорожденных без клинических признаков инфекции, поступивших в неонатальное отделение, 484 (70,8%) родились в срок и 200 (29,2%) были недоношенными (24–36 недель ГВ). У доношенных среднее значение пресепсина – 603,5 пг/мл (466,5–791 пг/мл), 5-й и 95-й процентиля: 315 и 1178 пг/мл. У недоношенных медиана значения – 620 пг/мл (503–864 пг/мл), 5-й и 95-й центиль: 352 и 1370 пг/мл, соответственно. Большинство переменных, обычно влияющих на значения СРБ и ПКТ, не влияют на уровни ПСП [32].

### Особенности реализации сепсиса у новорожденных детей

У новорожденных детей бактериемия может протекать без каких-либо клинических признаков или симптомов. И наоборот, при наличии явных симптомов сепсиса, культуры крови могут быть стерильны. В настоящее время выделение микроорганизма из стерильно полученной культуры крови является золотым стандартом для подтверждения диагноза неонатального сепсиса. Современные методологии бактериального культивирования рекомендуют использовать среду, содержащую противомикробные нейтрализующие смолы. Данная практика важна не только на этапе получения образца крови новорожденного ребенка во время лечения на этапе неонатального отделения, но и во время первичного забора крови у новорожденного в первые часы жизни до назначения антибактериальной терапии. Ампициллин, пенициллин и цефазолин, используемые для лечения клинически значимой инфекции у матери,

проникают через плаценту и достигают уровней в крови выше минимальной ингибирующей концентрации для GBS у плода и новорожденного [33]. Системы хранения образцов надежны, при адекватном объеме крови, они детектируют бактериемию на уровне 1–10 колониеобразующих единиц (КОЕ) на мл [33]. При соблюдении правил забора материала, а также правил хранения биологических образцов, дородовая профилактика и лечение клинически значимой инфекции матери не влияет на время до получения положительного результата посева крови. Данный факт не менее важен в клинической практике врача неонатолога и подтвержден различными авторами. Американская академия педиатрии в рекомендациях 2018 года выступает за реализацию практики забора 1 мл крови для увеличения положительных результатов посевов крови у новорожденных [33].

### Антибактериальная терапия

Обзор Cochrane, опубликованный в 2021 году, посвященный изучению схем антибактериальной терапии, применяемой при раннем и позднем НС, а также оценка их результативности [34] показал, что схемы, используемые в различных стационарах, имеют схожий уровень эффективности и способны ингибировать возбудителей при различной локализации инфекционного очага. Стоит обратить внимание на тактику использования антибактериальной терапии в конкретном учреждении, а также практику назначения, отмены, ротации, дотации антибактериальных препаратов новорожденным. В данном контексте интересно обсуждение вопроса скорости назначения и введения антибактериального препарата при подозрении на септическое состояние у новорожденного. В некоторых неонатальных стационарах широко используется практика введения антибактериального препарата после первичной стабилизации состояния ребенка в родильном зале или операционной, которая вызывает большое количество вопросов.

Первый из них: какой антибактериальный препарат вводить? Рекомендуемая стартовая схема антибактериальной терапии у новорожденных: ампициллин + гентамицин. Какой препарат обладает большей эффективностью в данном конкретном клиническом случае? При условии

наличия инфекционного анамнеза, и результатов обследования матери данный вопрос может быть решен в пользу одного или другого препарата на основании полученных данных.

Чем руководствоваться при выборе антимикробного препарата? Какой препарат применить при назначении эмпирической антибактериальной терапии при условии неизвестного возбудителя? Ретроспективно оценивались результаты назначения антибактериальной терапии в разрезе времени в 4-х учреждениях с участием 2731 взрослых пациентов с сепсисом, в отделении интенсивной терапии с 1989 по 2004 год, показавшие снижение выживаемости пациентов в среднем на 7,6% с каждым часом задержки приема антибиотиков после начала гипотензии.

В первые часы жизни на гемодинамику новорожденного ребенка оказывает влияние большое количество факторов, начиная от физиологической перестройки кровообращения до вмешательств патологических факторов, таких как респираторный дистресс синдром (РДС) и незрелость органов и систем. Диагностика данного состояния, основанная на измерении физиологических данных и лабораторных маркерах, длительна по времени. По данным авторов когортного исследования 2015 года, следует взвешенно подходить к вопросу тактики ведения пациентов с подозрением

на септическое состояние, у которых изначально лечили сепсис, но постфактум определили, что у них неинфекционное заболевание, имеют более высокую смертность [35]. Стойкая кардио-респираторная нестабильность не является показанием к длительному эмпирическому применению АБТ у новорожденных с подозрением на сепсис [20]. Данный факт может быть обусловлен тяжестью течения РДС и глубокой незрелостью, а также особенностями переходного периода от внутриутробной жизни к внеутробному существованию. Кроме того, необоснованное проведение антибактериальной терапии и увеличение ее продолжительности на 10%, по данным Ting J. Y. et al., связано с увеличением шансов ретинопатии недоношенных 3 и более стадии и даже к летальному исходу [36]. Длительное проведение АБТ у новорожденных (>3 дней в течение первой недели жизни) связано с повышенным риском смертности или серьезных заболеваний, включая хронические заболевания легких (ХЗЛ), персистенции открытого артериального протока (ОАП), ретинопатии, перивентрикулярную лейкомаляцию (ПВЛ), некротический энтероколит (НЭК) [36], что связано с нарушениями в микробиоме в последующие возрастные периоды [37]. Неадекватное использование антибактериальных препаратов приводит к увеличению числа бактерий с множественной лекарственной устойчивостью [38].

По данным обзора Cochrane, опубликованном в 2021 году, существующих данных недостаточно для доказательства превосходства определенного режима лечения антибактериальными препаратами, – при изучении эффективности схем антибактериальной терапии: ампициллин + гентамицин и пенициллин + гентамицин, пиперацillin + тазобактам и амикацин, тикарциллин + клавулановая кислота и пиперацillin + гентамицин, пиперацillin и ампициллин + амикацин а также цефтазидим и бензилпенициллин + гентамицин [34]. Схожие данные были получены и при сравнении схем антибактериальной терапии, используемой при терапии позднего неонатального сепсиса, опубликованные в обзоре 2021 года, включающие цефазолин + амикацин и ванкомицин + амикацин, тикарциллин + клавулановая кислота и флуоксациллин + гентамицин, клоксацillin + амикацин и цефотаксим + гентамицин, меропенем и (ампициллин + гентамицин или цефотаксим + гентамицин), а также ванкомицин + гентамицин и ванкомицин + азтреонам [39]. По данным Karen M Puopolo et al., у новорожденных с гестационным возрастом при рождении 34 недели и менее, продолжительность АБТ при неосложненной бактериемии без очага обычно составляет 7–10 дней. При неосложненном менингите, вызванном SGB, продолжительность терапии может быть 14 дней. При грамотрицательном менингите АБТ рекомендуется проводить в течение как минимум 3-х недель при условии, что стерильность ликвора обеспечена через 24–48 часов после начала соответствующего лечения [20]. У новорожденных с гестационным возрастом при рождении 35 недель и более авторы клинического отчета американской академии педиатрии также рекомендуют рассматривать длительность и обоснованность антибактериальной терапии, основываясь на данных микробиологических результатах крови и ликвора. При культуральном подтверждении раннего НС рекомендуется проведение люмбальной пункции. Рекомендуется назначать антибактериальные препараты

узкого спектра. У доношенных новорожденных в критическом состоянии, как и у недоношенных новорожденных, эмпирический курс антибактериальной терапии может быть показан при отсутствии культурального подтверждения. Антибактериальную терапию следует прекратить, при стерильности культур крови в течение 36–48 часов и отсутствии клинических данных за течение инфекционного процесса. Продолжение курса эмпирической антибактериальной терапии не может быть оправдано только данными лабораторного контроля, особенно среди клинически стабильных новорожденных [40]. В настоящее время не существует научно обоснованных рекомендаций по продолжительности антимикробной терапии неонатальной бактериемии и менингита [41]. Gathwala G. et al. показали, что в случае бактериемии рекомендуемая продолжительность антибактериальной терапии составляет от 7 до 14 дней в зависимости от выделенного возбудителя, 10-дневный курс АБТ столь же эффективен, как и 14-дневный курс, на основании данных СРБ и отсутствия выделения возбудителя из крови [42]. По другим данным, 7-дневного курса АБТ достаточно для лечения различных патогенов, однако, для лечения бактериемии вызванной *S. aureus*, необходим курс 14-дневной АБТ [39].

Если антибактериальные препараты одинаково эффективны, и для лечения различных неонатальных инфекций курсы антибактериальной терапии составляют от 7 до 14 дней, в чем может быть причина неэффективности выбранной тактики ведения?

Наиболее распространенной ошибкой лечения новорожденных является неправильное дозирование из-за отсутствия доказательств или отсутствия доступа к имеющимся доказательствам на момент назначения препарата. Дозы препаратов у новорожденных часто основывается на клиническом опыте и мнении экспертов [43].

Исторически лекарственные антибактериальные средства разделяют на бактерицидные (убивают микроорганизмы) и бактериостатические (ингибируют рост микроорганизмов) [44]. Данные об активности препаратов, наиболее часто используемых при лечении инфекции в неонатальный период, представлены в табл. 1.

Линезолид сравнительно часто назначается при неэффективности предшествующей антибактериальной терапии у критических пациентов, приводя к смене препаратов с преимущественно бактерицидным действием на препарат с бактериостатическим эффектом. Разные классы антибактериальных препаратов имеют различное описание фармакологических характеристик воздействия на бактериальную клетку. Основа действия препарата заключается в достижении минимальной ингибирующей концентрации (МИК); для каждого микроорганизма данный показатель различен. Данные представлены в табл. 2 и 3.

Мало данных о клиническом применении антибактериальных препаратов у новорожденных с различным гестационным возрастом и массой тела, основанных на их фармакологических свойствах и механизме действия. Естественным ограничением является необходимость определения дозировок в динамически меняющихся условиях фармакокинетики препаратов, обусловленных изменениями волемического статуса, а также становлением функций мочевыделительной системы новорожденного. Сложившаяся практика назначения антибактериальной

Таблица 1.  
Характеристика антибактериальных средств в зависимости от механизма действия  
Table 1.  
Characteristics of antibacterial agents depending on the mechanism of action

| Бактериостатические /<br>Bacteriostatic                                                                 | Бактерицидные /<br>Bactericidal                                                            |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Макролиды/ Macrolides                                                                                   | Пенициллины/ Penicillins                                                                   |                              |
| Линкозамиды/ Lincosamides                                                                               | Цефалоспорины/<br>Cephalosporins                                                           | Монобактамы /<br>Monobactams |
| Тетрациклины/ Tetracyclines                                                                             | Карбапенемы/ Carbapenems                                                                   |                              |
| Левомецитин/ Levomycetin                                                                                | Аминогликозиды/<br>Aminoglycosides                                                         |                              |
| Гликопептиды/Ванкомицин<br>(Энтеро/Стрептококки) /<br>Glycopeptides Vankomycin<br>(Entero/Streptococci) | Фторхинолоны/<br>Fluoroquinolones                                                          |                              |
|                                                                                                         | Гликопептиды/Ванкомицин<br>(Стафилококки) /<br>Glycopeptides/Vancomycin<br>(Staphylococci) |                              |
| Оксазолидоны (Линезолид) /<br>Oxazolidones (Linezolid)                                                  | Нитроимидазолы/<br>Nitroimidazoles                                                         |                              |

Таблица 2.  
Показатели для оценки эффективности антимикробных препаратов [50]  
Table 2.  
Indicators for assessing the effectiveness of antimicrobial drugs [50]

| Концентрация/<br>Concentration                                                                                                                                                                                  | Длительность/<br>Duration                                                                                                                                                                                                                                                  | Время/ Time<br>Экспозиция/ Exposure                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Достижение пиковой концентрации, превышающей (МИК), наилучшим образом коррелирует с антимикробной активностью. / Achieving a peak concentration greater than (MIC) best correlates with antimicrobial activity. | Продолжительность времени, в течение которого концентрация АБ препарата превышает МИК, лучше всего коррелирует с антимикробной активностью. / The length of time during which the concentration of an AB drug exceeds the MIC best correlates with antimicrobial activity. | Количество препарата, приближенное к МИК относительно 24-часов (AUC <sub>24</sub> ); отношение AUC <sub>24</sub> к МИК лучше всего коррелирует с антимикробной активностью. / Amount of drug close to the MIC relative to 24 hours (AUC <sub>24</sub> ); the AUC <sub>24</sub> to MIC ratio best correlates with antimicrobial activity. |
| Аминогликозиды /<br>Aminoglycosides                                                                                                                                                                             | Бета-лактамы /<br>Линезолид/ Beta-lactams / Linezolid                                                                                                                                                                                                                      | Ванкомицин/<br>Vancomycin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

терапии, обусловленная многолетним опытом применения антибактериальных средств у данной категории пациентов, заставляет задуматься о возможных причинах неэффективности выбранной схемы лечения.

Нет достаточных доказательств в пользу того, что один режим АБТ превосходит другой при лечении НЭК. Эмпирическая терапия должна быть эффективной в отношении большинства бактерий, проявляющих патогенные свойства, обычно присутствующих в кишечной флоре (например, *Enterobacteriaceae* и грамположительных кокков). При выборе АБТ необходимо учитывать микробиологический профиль отделения, а также показатели резистентности, микробиологические результаты пациента и клинические данные. Рекомендуется использовать схемы узкого спектра действия и короткую продолжительность терапии [45]. Причиной неэффективности является недостаточное время использования антибактериальных средств? Но и на этот вопрос в мировой литературе можно найти ответ, основанный на проведенных исследованиях.

По данным Руполо К. М. и соавт. (2018 г) продолжительность АБТ при неосложненной бактериемии без очага обычно составляет 7–10 дней, неосложненном менингите,

Таблица 3.  
Характеристика механизмов действия антимикробных препаратов [48]  
Примечание:  
МИК – Минимальная ингибирующая концентрация, AUC<sub>24</sub> площадь под кривой «Концентрация антибиотика – время».  
Table 3.  
Characteristics of the mechanisms of action of antimicrobial drugs [48]  
Note:  
MIC–Minimum inhibitory concentration, AUC24 area under the antibiotic concentration-time curve.

| Принцип действия /<br>Principle of action                                                                                                                                       | Препарат/ Drug                                                                               | Принцип дозирования /<br>Dosing principle                                                                                                                                                                | Параметр<br>ФК / ФД / РК /<br>PD parameter           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Воздействие, зависящее от концентрации с бактерицидным действием от умеренного до стойкого/ Concentration dependent exposure with moderate to persistent bactericidal effect.   | Аминогликозиды/<br>Aminoglycosides                                                           | Максимизируйте концентрацию: увеличьте дозу при длинном интервале дозирования/ Maximize concentration: increase dose over long dosing interval.                                                          | C <sub>макс</sub> / МИК /<br>C <sub>макс</sub> / MIC |
| Воздействие, зависящее от времени, с минимальным стойким бактерицидным эффектом или его отсутствием. / Time-dependent effects with little or no persistent bactericidal effect. | Пенициллины<br>Карбапенемы<br>Цефалоспорины/<br>Penicillins<br>Carbapenems<br>Cephalosporins | Увеличьте продолжительность воздействия: увеличьте продолжительность инфузии или частоту введения. / Maximize duration of exposure: Increase infusion duration or frequency of administration.           | % времени<br>>МИК / % of<br>the time >MIC            |
| Воздействие, зависящее от времени, с устойчивым бактерицидным действием/ Time-dependent exposure with sustained bactericidal effect.                                            | Ванкомицин<br>Флуконазол/<br>Vancomycin<br>Fluconazole                                       | Максимизируйте воздействие препарата: увеличьте дозу, частоту введения или продолжительность инфузии. / Maximize drug exposure by increasing dose, frequency of administration, or duration of infusion. | AUC <sub>24</sub> / МИК /<br>AUC <sub>24</sub> / MIC |

вызванным SGB, – 14 дней, грамотрицательном менингите в течение как минимум 3-х недель, при условии стерильности спинномозговой жидкости через 24–48 часов после начала лечения [20]. Терапия позднего неонатального сепсиса должна быть ограничена 24–36 часами, если у ребенка в дальнейшем не будет выявлено клинических или лабораторных признаков инфекции, а микробиологические посевы будут отрицательными [46]. Длительные курсы результатов микробиологического исследования крови, по данным Cotten С. М. 2016, связаны с повышенным риском развития НЭК и смерти, риск увеличивается на 4% с каждым дополнительным днем [47].

В настоящее время не существует научно обоснованных рекомендаций по продолжительности антимикробной терапии неонатальной бактериемии и менингита. Продолжительность определяется факторами риска каждого пациента, клиническим состоянием, лабораторными исследованиями, выявленными возбудителями и их чувствительностью к противомикробным препаратам [41].

Liem Т. и соавт. задались вопросом о причинах различных рекомендуемых практик назначения антибактериальной

Таблица 4.  
Дозировка ампициллина по данным различных источников [43]  
Table 4.  
Ampicillin dosage according to various sources [43]

| Препарат /<br>Drug         | Возраст / Age        | Справочник / Directory |              |          |                  |          |         |        |                  |                       |  |
|----------------------------|----------------------|------------------------|--------------|----------|------------------|----------|---------|--------|------------------|-----------------------|--|
|                            |                      | Neofax                 | Harriet Lane | Red Book | Long & Pickering | Nelson's | PDH     | BNFC   | Диапазон / Range |                       |  |
| Ампициллин /<br>Ampicillin | <7 дн. <2000 г.      | 50–150                 | 50–150       | 100      | 200              | 100      | 100     | 60–120 | 50–200           | <7 day. <2000 g.      |  |
|                            | <7 дн. >2000 г.      | 50–150                 | 75–150       | 150      | 200              | 150      | 150     | 60–120 | 50–200           | <7 day. >2000 g.      |  |
|                            | >1нед. <1200 г.      | 50–150                 | 50–100       | 150      | 300              | 150      | 150     | 90–240 | 50–300           | >1Week. <1200 g.      |  |
|                            | >1нед. <1200–2000 г. | 50–150                 | 75–100       | 150      | 300              | 150      | 100–150 | 90–240 | 50–300           | >1Week. <1200–2000 g. |  |
|                            | >1нед. >2000 г.      | 50–150                 | 100–200      | 200      | 300              | 150      | 150–200 | 90–240 | 50–300           | >1Week. >2000 g.      |  |
|                            |                      | Neofax                 | Harriet Lane | Red Book | Long & Pickering | Nelson's | PDH     | BNFC   | Range            | Age      A drug       |  |
| Directory                  |                      |                        |              |          |                  |          |         |        |                  |                       |  |

терапии в европейских отделениях интенсивной терапии в ситуации с десятью наиболее часто используемыми антибиотиками у новорожденных: ампициллин, амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, бензилпенициллин, флуклоксациллин, цефтазидим, цефотаксим, меропенем, гентамицин, ванкомицин. Источниками данных, из которых получены сведения о дозировках, явились девять наиболее популярных справочников:

- Голландский педиатрический справочник (DPF);
- Инфекционные болезни плода и новорожденного (Remington & Klein);
- Neofax Online;
- Справочник Harriet Lane, 20-е издание;

Заключение

Учитывая высокую вариабельность дозировок антибактериальных препаратов, вопрос об эффективности проводимой антибактериальной терапии, вероятнее всего, заключается в практике назначения и дотации фармацевтических препаратов, основанных на разработках конкретных лечебных учреждений, с учетом эндогенных (гестационный возраст, характер коморбидности) и экзогенных (характер респираторной поддержки, парентерального и энтерального питания, фармакотерапия и т.д.) факторов пациента. В мировой практике методика ограничения и контроля дозировок антибактериальных препаратов основана на данных терапевтического лекарственного мониторинга,

- Красная книга;
- Принципы и практика детских инфекционных заболеваний (Long & Pickering);
- Карманный справочник Нельсона (Nelson's);
- Справочник по дозировке для детей и новорожденных (PDH);
- Британский национальный формуляр для детей (BNFC).

В данной работе приводятся данные о различных дозировках у новорожденных для тех или иных антибактериальных препаратов, в частности, величина разницы для ампициллина от 50 до 300 мг/кг/день, для новорожденных одного веса и срока гестации. Для гентамицина от 2,5 до 5 мг/кг/день. Для меропенема от 20 до 90 мг/кг/день (табл. 4).

которая предполагает оценку концентрации используемого терапевтического агента в различные периоды времени с целью определения концентрации препарата в крови для принятия решения о дальнейшей тактике введения препарата. Учитывая отсутствие данных лекарственного мониторинга в условиях лечебных учреждений Московской области, тактика назначения, выбора и корректировки дозировок предполагает изучение литературы, в том числе справочных материалов, представленных выше, и диктует необходимость разработки и внедрения протокола антимикробной терапии для конкретного лечебного учреждения с учетом контингента выхаживаемых пациентов.

Литература | References

1. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D. M., Schlattmann P., Schlapbach L. J., Reinhart K., Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018 Mar;6(3):223–230. doi: 10.1016/S2213–2600(18)30063–8.

2. Wynn J.L., Wong H.R. Pathophysiology of Neonatal Sepsis. *Fetal and Neonatal Physiology.* 2017:1536–1552.e10. doi: 10.1016/B978–0–323–35214–7.00152–9.

3. Shane A.L., Sánchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis. *Lancet.* 2017 Oct 14;390(10104):1770–1780. doi: 10.1016/S0140–6736(17)31002–4.

4. Verboon-Macielek M.A., Krediet T.G., Gerards L.J., Fleer A., van Loon T.M. Clinical and epidemiologic characteristics of viral infections in a neonatal intensive care unit during a 12-year period. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Oct;24(10):901–4. doi: 10.1097/01.inf.0000180471.03702.7f.

5. Braye K., Foureur M., de Waal K., Jones M., Putt E., Ferguson J. Epidemiology of neonatal early-onset sepsis in a geographically diverse Australian health district 2006–2016. *PLoS One.* 2019 Apr 8;14(4): e0214298. doi: 10.1371/journal.pone.0214298.

6. Stoll B.J., Puopolo K. M., Hansen N.I., Sánchez P.J., Bell E.F., Carlo W.A., Cotten C.M., D’Angio C.T., Kazzi S.N.J., Poindexter B.B., Van Meurs K.P., Hale E.C., Collins M.V., Das A., Baker C.J., Wyckoff M.H., Yoder B.A., Watterberg K.L., Walsh M.C., Devaskar U., Laptook A.R., Sokol G.M., Schrag S.J., Higgins R.D.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child

- Health and Human Development Neonatal Research Network. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escherichia coli*, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatr.* 2020 Jul 1;174(7): e200593. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0593. Epub 2020 Jul 6. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2021 Feb 1;175(2):212. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.6111.
7. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):75–84. doi: 10.1016/S0140–6736(08)60074–4.
  8. Puopolo K.M., Benitz W.E., Zaoutis T.E.; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of Neonates Born at  $\geq 35$  0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2018 Dec;142(6): e20182894. doi: 10.1542/peds.2018–2894.
  9. Greenberg R.G., Kandefer S., Do B.T., Smith P.B., Stoll B.J., Bell E.F., Carlo W.A., Laptook A.R., Sánchez P.J., Shankaran S., Van Meurs K.P., Ball M.B., Hale E.C., Newman N.S., Das A., Higgins R.D., Cotten C.M.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Late-onset Sepsis in Extremely Premature Infants: 2000–2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Aug;36(8):774–779. doi: 10.1097/INF.0000000000001570.
  10. Breiman R.F., Blau D.M., Mutevedzi P., Akelo V., Mandomando I., Ogbuanu I.U. et al. Postmortem investigations and identification of multiple causes of child deaths: An analysis of findings from the Child Health and Mortality Prevention Surveillance (CHAMPS) network. *PLoS Med.* 2021;18: e1003814. doi: 10.1371/journal.pmed.1003814.
  11. Whitley R., Arvin A., Prober C. et al. Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex virus infections. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med.* 1991 Feb 14;324(7):450–4. doi: 10.1056/NEJM199102143240704.
  12. Kim S.J., Kim G.E., Park J.H., Lee S.L., Kim C.S. Clinical features and prognostic factors of early-onset sepsis: a 7.5-year experience in one neonatal intensive care unit. *Korean J Pediatr.* 2019 Jan;62(1):36–41. doi: 10.3345/kjp.2018.06807.
  13. Bai L., Gong P., Jia X., Zhang X., Li X., Zhang Y., Zhou H., Kang Y. Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2023 Jun 30;23(1):334. doi: 10.1186/s12887–023–04094-y.
  14. Bochud P.Y., Glauser M.P., Calandra T.; International Sepsis Forum. Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1: S33–48. doi: 10.1007/pl00003796.
  15. Fuchs A., Bielicki J., Mathur S., Sharland M., Van Den Anker J.N. Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. *Paediatr Int Child Health.* 2018;38: S3–S15. doi: 10.1080/20469047.2017.1408738.
  16. Sikias P., Biran V., Foix-L'Hélias L., Plainvert C., Boileau P., Bonacorsi S.; EOS study group. Early-onset neonatal sepsis in the Paris area: a population-based surveillance study from 2019 to 2021. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023 Mar;108(2):114–120. doi: 10.1136/archdischild-2022–324080.
  17. Lin L.L., Hung J.N., Shiu S.I., Su Y.H., Chen W.C., Tseng J.J. Efficacy of prophylactic antibiotics for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023 Jul;5(7):100978. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.100978.
  18. Randis T.M., Rice M.M., Myatt L., Tita A.T.N., Leveno K.J., Reddy U.M., Varner M.W., Thorp J.M., Mercer B.M., Dinsmoor M.J., Ramin S.M., Carpenter M.W., Samuels P., Sciscione A., Tolosa J.E., Saade G., Sorokin Y.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Incidence of early-onset sepsis in infants born to women with clinical chorioamnionitis. *J Perinat Med.* 2018 Oct 25;46(8):926–933. doi: 10.1515/jpm-2017–0192.
  19. <https://neonatalesepsiscalculator.kaiserpermanente.org/InfectionProbabilityCalculator.aspx>
  20. Akangire G., Simpson E., Weiner J., Noel-MacDonnell J., Petrikin J., Sheehan M. Implementation of the Neonatal Sepsis Calculator in Early-Onset Sepsis and Maternal Chorioamnionitis. *Adv Neonatal Care.* 2020 Feb;20(1):25–32. doi: 10.1097/ANC.0000000000000668.
  21. Berardi A., Buffagni A.M., Rossi C., Vaccina E., Cattelani C., Gambini L., Baccilieri F., Varioli F., Ferrari F. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis. *World J Clin Pediatr.* 2016 Nov 8;5(4):358–364. doi: 10.5409/wjcp.v5.i4.358.
  22. Schlapbach L.J., Watson R.S., Sorce L.R., Argent A.C., Menon K., Hall M.W., Akech S., Albers D.J., Alpern E.R., Balamuth F., Bembea M., Biban P., Carrol E.D., Chiotos K., Chisti M.J., DeWitt P.E., Evans I., Flauzino de Oliveira C., Horvat C.M., Inwald D., Ishimine P., Jaramillo-Bustamante J.C., Levin M., Lodha R., Martin B., Nadel S., Nakagawa S., Peters M.J., Randolph A.G., Ranjit S., Rebull M.N., Russell S., Scott H.F., de Souza D.C., Tissieres P., Weiss S.L., Wiens M.O., Wynn J.L., Kissoon N., Zimmerman J.J., Sanchez-Pinto L.N., Bennett T.D.; Society of Critical Care Medicine Pediatric Sepsis Definition Task Force. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 2024 Feb 27;331(8):665–674. doi: 10.1001/jama.2024.0179.
  23. Sanchez-Pinto L.N., Bennett T.D., DeWitt P.E., Russell S., Rebull M.N., Martin B., Akech S., Albers D.J., Alpern E.R., Balamuth F., Bembea M., Chisti M.J., Evans I., Horvat C.M., Jaramillo-Bustamante J.C., Kissoon N., Menon K., Scott H.F., Weiss S.L., Wiens M.O., Zimmerman J.J., Argent A.C., Sorce L.R., Schlapbach L.J., Watson R.S.; Society of Critical Care Medicine Pediatric Sepsis Definition Task Force; Biban P., Carrol E., Chiotos K., Flauzino De Oliveira C., Hall M.W., Inwald D., Ishimine P., Levin M., Lodha R., Nadel S., Nakagawa S., Peters M.J., Randolph A.G., Ranjit S., Souza D.C., Tissieres P., Wynn J.L. Development and Validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA.* 2024 Feb 27;331(8):675–686. doi: 10.1001/jama.2024.0196.
  24. Uzark K., King E., Cripe L. et al. Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics.* 2012 Dec;130(6): e1559–66. doi: 10.1542/peds.2012–0858.
  25. Jackson G.L., Engle W.D., Sendelbach D.M., Vedro D.A., Josey S., Vinson J., Bryant C., Hahn G., Rosenfeld C.R. Are complete blood cell counts useful in the evaluation of asymptomatic neonates exposed to suspected chorioamnionitis? *Pediatrics.* 2004 May;113(5):1173–80. doi: 10.1542/peds.113.5.1173.
  26. Silveira R.C., Procanoy R.S. Evaluation of interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis. *Acta Paediatr.* 1999 Jun;88(6):647–50. doi: 10.1080/08035259950169314.
  27. Newman T.B., Puopolo K.M., Wi S., Draper D., Escobar G.J. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns

- at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):903–9. doi: 10.1542/peds.2010–0935.
28. Hornik C.P., Benjamin D.K., Becker K.C., Benjamin D.K. Jr, Li J., Clark R.H., Cohen-Wolkowicz M., Smith P.B. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):799–802. doi: 10.1097/INF.0b013e318256905c.
  29. Antonakos N., Tsaganos T., Oberle V., Tsangaris I., Lada M., Pistiki A., Machairas N., Souli M., Bauer M., Giamarellos-Bourboulis E.J. Decreased cytokine production by mononuclear cells after severe gram-negative infections: early clinical signs and association with final outcome. *Crit Care*. 2017 Mar 9;21(1):48. doi: 10.1186/s13054–017–1625–1.
  30. Doellner H., Arntzen K.J., Haereid P.E., Aag S., Austgulen R. Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis. *J Pediatr*. 1998 Feb;132(2):295–9. doi: 10.1016/s0022–3476(98)70448–2.
  31. Downes K.J., Fitzgerald J.C., Weiss S.L. Utility of Procalcitonin as a Biomarker for Sepsis in Children. *J Clin Microbiol*. 2020 Jun 24;58(7): e01851–19. doi: 10.1128/JCM.01851–19.
  32. Poggi C., Lucenteforte E., Petri D., De Masi S., Dani C. Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022 Aug 1;176(8):750–758. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1647.
  33. Fleiss N., Schwabenbauer K., Randis T.M., Polin R.A. What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023 Jan;108(1):10–14. doi: 10.1136/archdischild-2021–323532.
  34. Korang S.K., Safi S., Nava C., Gordon A., Gupta M., Greisen G., Lausten-Thomsen U., Jakobsen J.C. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 May 17;5(5): CD013837. doi: 10.1002/14651858.CD013837.pub2.
  35. Klein Klouwenberg P.M., Cremer O.L., van Vught L.A., Ong D.S., Frencken J.F., Schultz M.J., Bonten M.J., van der Poll T. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care*. 2015 Sep 7;19(1):319. doi: 10.1186/s13054–015–1035–1.
  36. Ting J.Y., Synnes A., Roberts A., Deshpandey A., Dow K., Yoon E.W., Lee K.S., Dobson S., Lee S.K., Shah P.S.; Canadian Neonatal Network Investigators. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2016 Dec 1;170(12):1181–1187. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2132.
  37. Fouhy E., Guinane C.M., Hussey S., Wall R., Ryan C.A., Dempsey E.M., Murphy B., Ross R.P., Fitzgerald G.F., Stanton C., Cotter P.D. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Nov;56(11):5811–20. doi: 10.1128/AAC.00789–12.
  38. Gyllensvärd J., Studahl M., Gustavsson L., Hentz E., Åkesson K., Li H., Norman M., Elfvin A.; SWENAB Study Group. Antibiotic Use in Late Preterm and Full-Term Newborns. *JAMA Netw Open*. 2024 Mar 4;7(3): e243362. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.3362.
  39. Chowdhary G., Dutta S., Narang A. Randomized controlled trial of 7-Day vs. 14-Day antibiotics for neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2006 Dec;52(6):427–32. doi: 10.1093/tropej/fml054.
  40. McCandless S.E. Answering a Question Older Than Most Pediatricians: What to Do About Duarte Variant Galactosemia. *Pediatrics*. 2019 Jan;143(1): e20183292. doi: 10.1542/peds.2018–3292.
  41. van den Anker J., Allegaert K. Rational Use of Antibiotics in Neonates: Still in Search of Tailored Tools. *Healthcare (Basel)*. 2019 Feb 16;7(1):28. doi: 10.3390/healthcare7010028.
  42. Gathwala G., Sindwani A., Singh J., Choudhry O., Chaudhary U. Ten days vs. 14 days antibiotic therapy in culture-proven neonatal sepsis. *J Trop Pediatr*. 2010 Dec;56(6):433–5. doi: 10.1093/tropej/fmq012.
  43. Liem T.B.Y., Slob E.M.A., Termote J.U.M., Wolfs T.F.W., Egberts A.C.G., Rademaker C.M.A. Comparison of antibiotic dosing recommendations for neonatal sepsis from established reference sources. *Int J Clin Pharm*. 2018 Apr;40(2):436–443. doi: 10.1007/s11096–018–0589–9.
  44. Dewez J.E., Chellani H.K., Halim A., Van Den Broek N. Simplified antibiotic regimens for neonatal sepsis – AFRINEST(1). *Lancet*. 2015. doi: 10.1016/S0140–6736(15)00330–X
  45. Martin A., Pappas A., Lulic-Botica M., Natarajan G. Impact of 'targeted' fluconazole prophylaxis for preterm neonates: efficacy of a highly selective approach? *J Perinatol*. 2012 Jan;32(1):21–6. doi: 10.1038/jp.2011.27.
  46. Dong Y., Basmaci R., Titomanlio L., Sun B., Mercier J.C. Neonatal sepsis: within and beyond China. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Sep 20;133(18):2219–2228. doi: 10.1097/CM9.0000000000000935.
  47. Cotten C.M. Adverse consequences of neonatal antibiotic exposure. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Apr;28(2):141–9. doi: 10.1097/MOP.0000000000000338.
  48. Mukhopadhyay S., Wade K.C., Puopolo K.M. Drugs for the Prevention and Treatment of Sepsis in the Newborn. *Clin Perinatol*. 2019 Jun;46(2):327–347. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.012.
  49. Murray C.J.L., Ikuta K.S., Sharara F. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:629–655. doi: 10.1016/S0140–6736(21)02724–0.
  50. Jackson C., Hsia Y., Basmaci R., Bielicki J., Heath P.T., Versporten A., Goossens H., Sharland M. Global Divergence From World Health Organization Treatment Guidelines for Neonatal and Pediatric Sepsis. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Nov;38(11):1104–1106. doi: 10.1097/INF.0000000000002433.

RVOCMC

