

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1545-53>

Сепсис новорожденных (Проект федеральных клинических рекомендаций)

Ю.С. Александрович¹, Е.Н. Балашова², И.В. Боронина³, А.Н. Завьялова¹,
Л.С. Золотарева⁴, Д.О. Иванов¹, О.К. Кирилочев⁵, И.А. Лисица¹, А.И. Макулова^{4, 6},
П.И. Миронов⁷, Р.А. Осокина⁸, Е.Ю. Павловская¹, Д.А. Попов⁸, К.В. Пшениснгов¹,
В.А. Сергеева⁹, К.В. Середняков¹, Л.А. Федорова¹, А.В. Агафонова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва, Россия;

³ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия;

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

⁵ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия;

⁶ Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, Россия;

⁷ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

⁸ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия;

⁹ Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

АННОТАЦИЯ

Сепсис новорожденных является одним из наиболее тяжелых заболеваний неонатального периода с высокой вероятностью развития полиорганной дисфункции, септического шока и неблагоприятного исхода. Представлен проект федеральных клинических рекомендаций по лечению сепсиса у новорожденных, которые были разработаны с учетом принципов доказательной медицины. В процессе подготовки клинических рекомендаций были сформулированы ключевые вопросы по формуле PIPON: P (population) — популяция пациентов и характеристика заболевания (новорожденные с сепсисом и септическим шоком); I (interventions) — вмешательства (мероприятия интенсивной терапии); P (professionals) — целевая аудитория клинических рекомендаций (врачи — анестезиологи-реаниматологи, врачи-неонатологи, врачи-педиатры, врачи-хирурги, врачи-инфекционисты); O (outcomes) — ожидаемые исходы, которые могут быть улучшены (исходы пациентов, показатели системы здравоохранения, эпидемиологические показатели и др.); H (health care setting) — место оказания медицинской помощи (амбулатория, стационар, отделение реанимации и интенсивной терапии). Проект включает в себя разделы по этиологии, патогенезу и диагностике сепсиса у новорожденных. Особое внимание уделено вопросам микробиологической диагностики, выявлению возбудителя, антибактериальной терапии, респираторной и нутритивной поддержке, вопросам экстракорпоральной гемокоррекции, применению внутривенных иммуноглобулинов. Одним из обязательных элементов терапии является раннее начало энтерального питания с использованием грудного молока, применение которого можно отнести к одному из наиболее эффективных методов профилактики позднего сепсиса у недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Ключевые слова: сепсис; септический шок; новорожденные; диагностика; лечение; профилактика; исход; клинические рекомендации.

Как цитировать

Александрович Ю.С., Балашова Е.Н., Боронина И.В., Завьялова А.Н., Золотарева Л.С., Иванов Д.О., Кирилочев О.К., Лисица И.А., Макулова А.И., Миронов П.И., Осокина Р.А., Павловская Е.Ю., Попов Д.А., Пшениснгов К.В., Сергеева В.А., Середняков К.В., Федорова Л.А., Агафонова А.В. Сепсис новорожденных (Проект федеральных клинических рекомендаций) // Педиатр. 2024. Т. 15. № 4. С. 5–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1545-53>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1545-53>

Sepsis in newborns (Draft federal guidelines)

Yuri S. Aleksandrovich¹, Ekaterina N. Balashova², Irina V. Boronina³, Anna N. Zavyalova¹, Lyubov S. Zolotareva⁴, Dmitry O. Ivanov¹, Oleg K. Kirilochev⁵, Ivan A. Lisitsa¹, Anastasiya I. Makulova^{4,6}, Petr I. Mironov⁷, Regina A. Osokina⁸, Ekaterina Yu. Pavlovskaya¹, Dmitry A. Popov⁸, Konstantin V. Pshenishnov¹, Vera A. Sergeeva⁹, Konstantin V. Serednyakov¹, Larisa A. Fedorova¹, Anna V. Agafonova¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

³ Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia;

⁶ Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, Moscow, Russia;

⁷ Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russia;

⁸ Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

⁹ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

ABSTRACT

Neonatal sepsis is one of the most severe diseases of the neonatal period with a high probability of developing multiple organ dysfunction, septic shock and an unfavorable outcome. The purpose of this publication is to present draft federal clinical guidelines for the treatment of sepsis in newborns, which were developed taking into account the principles of evidence-based medicine. During the preparation of clinical guidelines, key questions were formulated using the PIPPOH formula: P (population) — patient population and disease characteristics (neonate with sepsis and septic shock); I (interventions) — intensive care measures; P (professionals) — target audience of clinical recommendations (anesthesiologists, intensive care physicians, neonatologists, pediatricians, surgeons, infectious disease doctors); O (outcomes) — expected outcomes that can be improved (patient outcomes, health system indicators, epidemiological indicators, etc.); H (health care setting) — place of medical care (outpatient clinic, hospital, intensive care unit). The project includes sections on the etiology, pathogenesis and diagnosis of sepsis in newborns. Particular attention is paid to the issues of microbiological diagnostics, identification of the pathogen, antibacterial therapy, respiratory and nutritional support, extracorporeal hemocorrection, the use of intravenous immunoglobulins. It has been demonstrated that one of the mandatory elements of therapy is the early initiation of enteral nutrition using breast milk, the use of which is one of the most effective methods for the prevention of late sepsis in premature newborns with low and extremely low birth weight.

Keywords: sepsis; septic shock; newborns; diagnosis; treatment; prevention, outcome; clinical recommendations.

To cite this article

Aleksandrovich YuS, Balashova EN, Boronina IV, Zavyalova AN, Zolotareva LS, Ivanov DO, Kirilochev OK, Lisitsa IA, Makulova AI, Mironov PI, Osokina RA, Pavlovskaya EYu, Popov DA, Pshenishnov KV, Sergeeva VA, Serednyakov KV, Fedorova LA, Agafonova AV. Sepsis in newborns (Draft federal guidelines). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(4):5–53. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1545-53>

Received: 25.06.2024

Accepted: 15.07.2024

Published online: 30.08.2024

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Неонатальный сепсис — подтвержденное или подозреваемое угрожающее жизни заболевание, обусловленное генерализацией инфекции и прогрессированием синдрома системной воспалительной реакции на фоне дисрегуляции иммунного ответа, приводящее к развитию полиорганной дисфункции в первые 28 суток жизни.

Септический шок (СШ) — остро возникшее расстройство гемодинамики, характеризующееся критическим уменьшением тканевого кровотока, клиническим проявлением которого являются признаки системной гипоперфузии (артериальная гипотензия, олигурия, гиперлактатемия) у пациента с подозреваемой или доказанной инфекцией.

Инфекция (инфекционный процесс) — взаимодействие возбудителя заболевания с организмом человека или животного, проявляющееся болезнью либо носительством.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Сепсис новорожденных — подтвержденное или подозреваемое угрожающее жизни заболевание, обусловленное генерализацией инфекции и прогрессированием синдрома системной воспалительной реакции на фоне дисрегуляции иммунного ответа, приводящее к развитию полиорганной дисфункции в первые 28 сут жизни [2, 9, 12, 14, 20].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Сепсис новорожденных могут вызывать грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микробы (табл. 1), при этом этиология неонатального сепсиса существенно отличается в зависимости от времени инфицирования плода и новорожденного (антенатальное,

интранатальное и постнатальное) и входных ворот инфекции [12, 14, 20].

При ante- и интранатальном инфицировании большую роль играет флора матери, при постнатальном — госпитальные микроорганизмы. В случаях постнатального инфицирования основной путь передачи бактериальной флоры — контактный. Основные источники инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — это персонал и непосредственно пациенты.

Известно, что грамотрицательная флора размножается в водных и слабых растворах антисептиков (не спирто-содержащих), грамположительная флора (особенно стафилококки) колонизирует руки персонала, и в силу своей гидрофобности *Staphylococcus epidermidis* способен адгезировать на пластиковые и полимерные материалы (катетеры, зонды и проч.). Анаэробная флора может вызывать неонатальный сепсис в случаях пылевого, вне больничного «загрязнения», например при домашних родах или при инфицированных ранах, а также в случаях попадания возбудителя (*Clostridium difficile*) на брюшину, а затем в кровь при некротизирующем энтероколите, перфорации кишечника у новорожденных.

Этиологический диагноз неонатального сепсиса обычно подтверждается положительным высевом из крови, при этом отрицательный результат исследования не исключает диагноза «сепсис» [162, 193].

Отрицательные результаты чаще всего обусловлены назначением антибиотиков до исследования крови на стерильность [73, 158].

Грибы рода *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. auris* и др.) также могут вызывать генерализованную инфекцию, но в настоящее время неонатальный кандидоз считается другой нозологической единицей — «инвазивный кандидоз» (шифр по МКБ-Х — Р 37.5) [136].

Такие инфекции, специфические для перинатального периода, например урогенитальный и респираторный микоплазмоз (*Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*), хламидийная инфекция (*Chlamydia trachomatis*, *Ch. psittaci*, *Ch. pneumoniae*), цитомегаловирусная и герпетическая инфекция,

Таблица 1. Этиология сепсиса у новорожденных в зависимости от сроков манифестации

Table 1. Etiology of neonatal sepsis by onset

Ранний неонатальный сепсис / Early neonatal sepsis	Поздний неонатальный сепсис / Late neonatal sepsis
1. Стрептококки группы В / Group B streptococci	1. Коагулазо-негативные стафилококки / Coagulase-negative staphylococci
2. <i>Escherichia coli</i>	2. <i>Staphylococcus aureus</i>
3. Коагулазо-негативные стафилококки / Coagulase-negative staphylococci	3. <i>Escherichia coli</i>
4. <i>Haemophilus influenzae</i>	4. <i>Klebsiella pneumoniae</i>
5. <i>Listeria monocytogenes</i>	5. <i>Pseudomonas</i>
	6. <i>Enterobacter</i>
	7. <i>Candida</i> spp.
	8. Стрептококки группы В / Group B streptococci
	9. <i>Serratia</i>
	10. <i>Acinetobacter</i>

токсоплазмоз (*Toxoplasma gondii*) и прочие, известны как TORCH-синдром [7, 12, 20].

Самые тяжелые, угрожающие жизни, инфекции вызывают полирезистентные микроорганизмы, которых Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) обозначило как «ESCAPE»-патогены (от *англ.* escape — ускользать, избегать, спастись), поскольку они эффективно «избегают» воздействия антибактериальных препаратов (см. табл. 1) [154]. К ним относятся *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.*

Патогенез

На фоне течения инфекционного процесса отмечается активация про- и противовоспалительных цитокинов, контроль за синтезом которых в условиях иммунного дисбаланса значительно нарушен, что приводит к вторичному повреждению систем органов и развитию полиорганной дисфункции [25, 67, 162, 165–167, 189]. В результате реализации эффектов цитокинов формируется фенотип сепсиса с участием неиммунологических звеньев патогенеза с включением в патологический процесс сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гормонального, нейронального, биоэнергетического, метаболического и коагуляционного звеньев [67, 86, 165, 188].

Особенности патогенеза и течения раннего неонатального сепсиса

1. Возбудителями восходящей инфекции являются аэробные и анаэробные микробы, обитающие в родовых путях матери.

2. Наиболее часто заражение происходит во время I и II периодов родов, но может произойти и во время беременности.

3. Вероятность развития хориоамнионита и восходящей инфекции имеет положительную корреляционную связь со сроком безводного периода, с увеличением длительности которого вероятность развития сепсиса существенно возрастает.

4. Факторами риска ранней неонатальной инфекции являются травматичные, тяжелые и преждевременные роды.

5. Наиболее опасный вариант восходящей инфекции — аспирация и заглатывание плодом бактерий из околоплодных вод, что приводит к развитию врожденной пневмонии или системной инфекции, клинические проявления которых могут возникнуть как до (тахикардия, симптомы внутриутробной гипоксии плода), так и после рождения (перинатальная асфиксия). В большинстве случаев симптомы инфекции появляются спустя несколько часов или суток после рождения (респираторный дистресс, острая недостаточность кровообращения, шок).

Особенности патогенеза позднего неонатального сепсиса

1. Наиболее часто заражение происходит в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций или в домашних условиях.

2. Инвазивные манипуляции (интубация трахеи, катетеризация сосудов пуповины) и реанимационные мероприятия увеличивают риск развития бактериальной инфекции.

3. Основной путь передачи — контактно-бытовой.

4. Инфекции ЦНС (менингит) и генерализованная системная реакция в большинстве случаев развиваются в результате гематогенной диссеминации.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Неонатальный сепсис — одна из ведущих причин заболеваемости и смертности у детей первого месяца жизни, что обуславливает существенный социально-экономический ущерб и возрастающую нагрузку на систему здравоохранения [23, 75].

Частота развития сепсиса у новорожденных зависит от множества факторов, основными из которых являются климатические условия, демографическая и экономическая характеристика государства [156]. Вероятность развития фатальных случаев сепсиса у новорожденных в развивающихся странах значительно выше по сравнению с развитыми [172].

Среди инфекционных заболеваний детского возраста сепсис и СШ являются ведущей причиной смертности [66]. Согласно международному многоцентровому исследованию, в ОРИТ педиатрического профиля сепсис встречается у 8,2 % пациентов, а общая летальность варьирует от 21 до 50 % в зависимости от континента [184].

В США частота раннего неонатального сепсиса с положительным результатом бактериологического исследования составляет 0,3–2 на 1 тыс. живорождений. Только у 3–8 % новорожденных сепсис будет подтвержден путем выделения возбудителя.

На основании метаанализа, проведенного в странах с высоким уровнем дохода, выявлено, что заболеваемость сепсисом у детей составляла от 22 до 48 тыс. человек в год [183, 184]. Частота сепсиса у новорожденных в Российской Федерации в доступной литературе не продемонстрирована, что, вероятнее всего, обусловлено тем, что неонатальный сепсис является не основным заболеванием, а осложнением других патологических процессов.

По данным Федеральной службы государственной статистики (2021 г.), заболеваемость бактериальным сепсисом составляет 0,1 % среди всех живорожденных. Общая летальность достигает 24,4 %, при этом 58,7 % приходится на раннюю неонатальную смертность.

Заболеваемость среди доношенных крайне невелика (0,03 %), в то время как у недоношенных новорожденных она равна 1,1 %. Летальность у доношенных составляет 15,8 %, среди недоношенных с сепсисом — 31,6 %.

Заболеваемость сепсисом у детей с весом при рождении менее 1000 г максимальна — 8,2 %. Летальность

составляет 42,5 %, из них 51 % приходится на раннюю неонатальную смертность.

Заболеваемость сепсисом среди детей с весом при рождении более 1000 г (включая доношенных и недоношенных новорожденных) составляет 0,06 %. Летальность составляет 19,5 %, из них 67,2 % приходится на раннюю неонатальную смертность.

Перинатальная гипоксия и асфиксия в родах, аспирация мекония, колонизация стрептококками группы В беременных, хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек, вагинальное обследование более 3 раз, низкий срок гестации, инфекции урогенитального тракта матери, перинатальная лихорадка, очень низкий вес при рождении и дефицит витамина D в крови матери и только что родившегося новорожденного можно считать факторами риска раннего неонатального сепсиса [14, 38, 162, 190]. Факторы риска неонатального сепсиса представлены в табл. 2.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем,

10-го пересмотра диагноз «Сепсис новорожденных» кодируется в следующих рубриках:

P36.0 — Сепсис новорожденного, обусловленный стрептококком группы В.

P36.1 — Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стрептококками.

P36.2 — Сепсис новорожденного, обусловленный золотистым стафилококком [*Staphylococcus aureus*].

P36.3 — Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стафилококками.

P36.4 — Сепсис новорожденного, обусловленный кишечной палочкой [*Escherichia coli*].

P36.5 — Сепсис новорожденного, обусловленный анаэробными микроорганизмами.

P36.8 — Сепсис новорожденного, обусловленный другими бактериальными агентами.

P36.9 — Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный.

При наличии у пациента септического шока к основному коду добавляется дополнительный — R57.2

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Согласно современной классификации, выделяют ранний и поздний неонатальный сепсис [1, 4, 7, 12, 14].

Таблица 2. Факторы риска сепсиса у новорожденных

Table 2. Risk factors for sepsis in newborns

Ранний неонатальный сепсис / Early neonatal sepsis	Поздний неонатальный сепсис / Late neonatal sepsis
1. Колонизация биологических локусов матери гемолитическим стрептококком группы В / Maternal GBS colonization	1. Недоношенность / Prematurity
2. Преждевременный разрыв околоплодных оболочек / Premature rupture of membranes	2. Длительное использование центральных венозных катетеров (>10 дней) / Central venous catheterization (duration >10 days)
3. Длительный безводный период >12 ч / Prolonged rupture of membranes >12 h	3. Катетеризация мочевого пузыря / Urinary catheterization
4. Недоношенность / Prematurity	4. Необходимость в длительной искусственной вентиляции легких / The need for long-term control mechanical ventilation
5. Инфекции урогенитального тракта матери / Maternal urinary tract infection	5. Неудачи при попытках расширения энтерального питания / Failure to advance enteral feeding
6. Хориоамнионит / Chorioamnionitis	6. Применение назальных канюль для оксигенотерапии или систем для поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP — continuous positive airway pressure) / Nasal cannula or continuous positive airway pressure (CPAP)
7. Температура тела матери более 38 °C за сутки до родов / Maternal fever greater than 38°C one day before delivery	7. Применение H ₂ -гистаминоблокаторов или ингибиторов протонной помпы / Use of H ₂ -receptor blocker or proton pump inhibitor
8. Оценка по шкале Апгар менее 6 баллов на первой и пятой минутах жизни / Low Apgar score (<6 at 1 or 5 minutes)	8. Заболевания желудочно-кишечного тракта / Gastrointestinal tract pathology
9. Нутритивная недостаточность у матери / Poor maternal nutrition	
10. Низкий социальный и экономический статус семьи / Low socioeconomic status	
11. Аборты в ближайшее время / History of recurrent abortion	
12. Токсикомания у матери / Maternal substance abuse	
13. Низкий вес при рождении / Low birth weight	
14. Трудности при родоразрешении / Difficult delivery	
15. Асфиксия в родах / Birth asphyxia	
16. Аспирация мекония / Meconium staining	
17. Врожденные аномалии развития / Congenital anomalies	

Ранний неонатальный сепсис (РНС) манифестирует в первые 72 ч жизни ребенка, характерно внутриутробное (антенатальное) или интранатальное инфицирование. У 85 % новорожденных симптомы РНС появляются в первые 24 ч жизни (чаще всего спустя 6–8 ч после рождения), у 5 % он развивается в течение 24–48 ч и приблизительно у 10 % его признаки возникают на 2–3-и сутки жизни. Чаще всего первыми проявлениями РНС становятся признаки острой дыхательной недостаточности.

Клинические проявления позднего неонатального сепсиса могут возникнуть в период от 72 ч до 28 сут жизни. В большинстве случаев имеет место постнатальное инфицирование, однако в ряде случаев может быть и внутриутробная инфекция с поздним проявлением.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Специфических клинических признаков неонатального сепсиса не существует [2, 112].

Неонатальный сепсис может проявляться следующими неспецифическими симптомами и синдромами [12, 14, 20]: респираторные расстройства (тахи- или брадипноэ, апноэ), расстройства сознания, лабильность температуры тела, желтуха, экзантема, в том числе геморрагическая, тахи- или брадикардия, лабильность уровня гликемии, срыгивания, артериальная гипотензия (поздний симптом).

При развитии септического шока отмечаются следующие симптомы [2, 64, 184]: тахикардия, респираторный дистресс (тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, десатурация), отказ от кормления, патологическая окраска кожи (цианоз, серый колорит, мраморность), диарея, любые признаки нарушения тканевой перфузии.

Артериальную гипотензию нельзя считать абсолютным критерием септического шока, однако ее наличие у новорожденного с клиническими проявлениями инфекционно-воспалительного процесса может подтверждать наличие данного угрожающего состояния.

Снижение среднего артериального давления ниже возрастных референсных значений (табл. 3) свидетельствует о выраженных нарушениях перфузии в головном мозге, сердце, почках и других органах и тканях [2, 20, 64, 184].

При диагностике СШ у новорожденных необходимо исключить любые состояния, сопровождающиеся

выраженными нарушениями кровообращения, в первую очередь критические врожденные пороки сердца (синдром гипоплазии левых отделов, транспозиция магистральных сосудов, клапанные пороки). Некоторые врожденные нарушения метаболизма, приводящие к гиперазотемии и гипогликемии, также могут имитировать СШ [47, 127].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии диагностики неонатального сепсиса

А. Жалобы и анамнез

Наличие факторов риска развития сепсиса является веским основанием для его верификации у новорожденного ребенка при наличии клинико-лабораторных признаков течения инфекционного процесса.

Б. Физикальное обследование

Общий осмотр:

- лабильность температуры тела;
- температура ядра тела выше 38,0 °С или ниже 36,0 °С;
- бледность, иктеричность, мраморность и/или цианоз кожи;
- геморрагическая сыпь, склерема.

Изменения со стороны нервной системы:

- выраженное беспокойство / крик или угнетение сознания;
- мышечная гипотония, гипорефлексия;
- судороги.

Изменения со стороны дыхательной системы:

- изменение частоты и ритма дыхания (апноэ, тахи- или брадипноэ);
- необходимость в дополнительной дотации кислорода;
- необходимость в респираторной поддержке (инвазивной или неинвазивной);
- гиперкапния по данным анализа газового состава крови.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы:

- выраженные тахи- или брадикардия;

Таблица 3. Среднее артериальное давление у новорожденных в зависимости от срока гестации и постконцептуального возраста [62]

Table 3. Neonatal mean blood pressure by gestational age and postconceptual age [62]

Срок гестации, нед. / Gestational age, weeks	Постконцептуальный возраст, ч / Post-conceptual age, h						
	0	12	24	36	48	60	72
23–26	24	25	26	27	28	29	30
27–32	30	31	32	33	34	35	36
33–36	36	37	38	39	40	41	42
37–43	43	44	45	46	47	48	49

- артериальная гипотензия;
 - время наполнения капилляров >3 с;
 - уменьшение почасового темпа диуреза (>1 мл/кг × ч).
Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта:
 - вялое сосание, отказ от груди;
 - гепато- и спленомегалия;
 - увеличение живота в объеме;
 - ослабление или отсутствие перистальтики кишечника.
- В. Лабораторные диагностические исследования**
- Лейкоцитоз (>30 × 10⁹/л), нейтрофилез, не соответствующий сроку гестации и постконцептуальному возрасту ребенка (количество лейкоцитов в 1–2-е сутки жизни >20 × 10⁹/л; более 3 сут жизни >7,0 × 10⁹/л) [125];
 - лейкопения (< 5 × 10⁹/л);
 - тромбоцитопения (<123 × 10⁹/л при сроке гестации ≥33 нед.; <104 × 10⁹/л — при гестационном возрасте ≤32 нед. в первые 72 ч жизни, далее — <150 × 10⁹/л, независимо от гестационного и постнатального возраста) [34];
 - прокальцитонин в крови: ≥2,5 нг/мл (РНС); ≥2,0 нг/мл (поздний неонатальный сепсис);
 - С-реактивный белок >10 мг/л;
 - уровень пресепсина >800 пг/мл;
 - отношение юных форм к общему количеству нейтрофилов (нейтрофильный индекс более 0,2);
 - лабильность уровня глюкозы в крови: гипогликемия (<2,5 ммоль/л) или гипергликемия (>10 ммоль/л);
 - метаболический ацидоз (выраженный дефицит оснований);

- лактат-ацидоз (уровень лактата в крови более 2 ммоль/л);
- положительные результаты бактериологического исследования крови на стерильность (выделение культуры микроорганизмов).

Г. Для оценки степени выраженности органной дисфункции и вероятности летального исхода при сепсисе у новорожденных целесообразно использовать шкалы nSOFA (Neonatal Sequential Organ Failure Assessment Score; табл. 4), NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score) или ее модифицированный вариант [191, 192].

Оценка по шкалам полиорганной дисфункции у новорожденных, находящихся в ОРИТ, производится ежедневно и осуществляется путем суммирования оценок состояния систем органов (дыхательная, сердечно-сосудистая системы, система крови и др.). Для оценки каждой из систем выбирается самый худший показатель, имевший место в течение суток. С увеличением оценки вероятность неблагоприятного течения и летального исхода возрастает.

2.1. Жалобы и анамнез

- При подозрении на сепсис у новорожденного ребенка **рекомендуется** тщательно изучить анамнез матери с целью выявления факторов риска развития неонатального сепсиса [2, 12, 14, 20, 191].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Факторы риска указаны в разделе 1.3, табл. 2.

Таблица 4. Шкала nSOFA

Table 4. Neonatal sequential organ failure assessment score (nSOFA)

Дыхательная система / Respiratory Score					
Оценка / Points	0	2	4	6	8
Критерий / Criteria	Не интубирован или интубирован / Not intubated or intubated, SpO ₂ /FiO ₂ ≥ 300	Интубирован / Intubated SpO ₂ /FiO ₂ < 300	Интубирован / Intubated SpO ₂ /FiO ₂ < 200	Интубирован / Intubated SpO ₂ /FiO ₂ < 150	Интубирован / Intubated SpO ₂ /FiO ₂ < 100
Сердечно-сосудистая система / Cardiovascular score					
Оценка / Points	0	1	2	3	4
Критерий / Criteria	Нет вазопрессоров или системных кортикостероидов / No inotropes, no systemic steroids	Нет вазопрессоров, используются кортикостероиды с системными эффектами / No inotropes, systemic steroid treatment	Один вазопрессор, системные кортикостероиды не используются / One inotrope, no systemic steroids	Два или более вазопрессора или один вазопрессор + системные кортикостероиды / At least two inotropes or one inotrope and systemic steroids	Два или более вазопрессора и системные кортикостероиды / At least two inotropes and systemic steroids
Система крови / Hematologic score					
Оценка / Points	0	1	2	3	
Критерий / Criteria	Тромбоциты ≥150 × 10 ⁹ /л / Platelet ≥150 × 10 ⁹ /L	Тромбоциты 100–149 × 10 ⁹ /л / Platelet 100–149 × 10 ⁹ /L	Тромбоциты <100 × 10 ⁹ /л / Platelet <100 × 10 ⁹ /L	Тромбоциты <50 × 10 ⁹ /л / Platelet <50 × 10 ⁹ /L	

2.2. Физикальное обследование

- Новорожденному с подозрением на сепсис **рекомендуется** проведение визуального терапевтического осмотра [2, 12, 14, 20, 193].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Все симптомы сепсиса и СШ у новорожденных неспецифичны и отражают наличие полиорганной дисфункции.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Новорожденному с подозрением на сепсис с целью верификации системного (генерализованного) инфекционно-воспалительного процесса и подтверждения диагноза **рекомендуется** проведение следующих лабораторных исследований: общий (клинический) анализ крови развернутый, общий (клинический) анализ мочи, биохимический анализ крови общетерапевтический (исследование уровня натрия, калия, общего и ионизированного кальция, общего белка, мочевины, креатинина, общего билирубина, глюкозы, определение активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы в крови), исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови [2, 12, 14, 20, 29, 32, 50, 112, 141, 145, 178, 180, 193, 195].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. В 2024 г. был выполнен систематический обзор и метаанализ, посвященный диагностической ценности ранних биомаркеров неонатального сепсиса, на основании которого было установлено, что имеющиеся в литературе данные крайне противоречивы, при этом максимальная клинико-диагностическая значимость была отмечена у прокальцитонина (объединенная чувствительность 79 %, специфичность 91 %), пресепсина (объединенная чувствительность 82 %, специфичность 86 %) и сывороточного амилоида А (объединенная чувствительность 92 %, специфичность 96 %) в сыворотке крови новорожденных [178].

Аналогичные результаты, подтверждающие ценность С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина

в диагностике раннего неонатального сепсиса, были получены и другими авторами [29, 141, 145].

Продемонстрировано, что объединенные чувствительность и специфичность пресепсина составили 0,93 [95 % доверительный интервал (ДИ) 0,86–0,95] и 0,91 (95 % ДИ 0,85–0,95) соответственно; объединенное отношение диагностических шансов составило 131,69 (95 % ДИ 54,93–310,94), при этом корректность оценки уровня пресепсина не зависела от срока гестации [141].

Установлено, что увеличение объема тромбоцитов (>9,28 фл) является одним из высокочувствительных биологических маркеров сепсиса у новорожденных [112, 180].

При подозрении на неонатальный сепсис рекомендуется оценка отношения нейтрофилов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов. Имеются данные, свидетельствующие, что у новорожденных с сепсисом соотношение нейтрофилов и лимфоцитов значительно увеличено, в отличие от других пациентов ОРИТ новорожденных и детей, у которых имелось лишь подозрение на сепсис при отрицательных результатах бактериологического посева [50, 194]. Объединенная чувствительность и специфичность данного показателя составила 0,65 (95 % ДИ 0,55–0,80) и 0,80 (95 % ДИ 0,68–0,88) соответственно [50].

Отношения нейтрофилов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов обладают высокой диагностической ценностью для выявления неонатального сепсиса и имеют схожую эффективность [32].

Референсные показатели количества нейтрофилов, критерии диагностики нейтропении в зависимости от срока гестации и веса при рождении, нормальные уровни С-реактивного белка и прокальцитонина представлены в табл. 5–9.

- Всем новорожденным с сепсисом и явлениями СШ с целью исключения коагулопатии и оценки эффективности терапии **рекомендуется** оценка коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) [2, 13, 15, 21, 193].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Коагулопатия — неизменный спутник тяжелого течения инфекций, сепсиса и СШ, что

Таблица 5. Референтные значения нейтрофилов у новорожденных [2]

Table 5. Neutrophil reference values in neonates [2]

Показатели / Parameter	При рождении / After birth	Возраст, ч / Age, h				
		12	24	48	72	> 120
Абсолютное количество нейтрофилов, клеток/мм ³ / Absolute neutrophil count, cells/mm ³	1800–5400	7800–14400	7200–12600	4200–9000	1800–7000	1800–5400
Количество незрелых нейтрофилов, клеток/мм ³ / Immature neutrophil count, cells/mm ³	≤1120	≤1440	≤1280	<800	<500	<500
Нейтрофильный индекс / Neutrophil index	<0,16	<0,16	<0,13	<0,13	<0,13	<0,12

Таблица 6. Референтные значения количества нейтрофилов у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении [119]

Table 6. Reference neutrophil counts in extremely low birth weight neonates [119]

Показатели / Parameter	При рождении / After birth	Возраст, ч / Age, h		
		18	60	120
Минимальное абсолютное количество нейтрофилов, клеток/мм ³ / Minimum absolute neutrophil count, cells/mm ³	500	2200	1100	1100
Максимальное абсолютное количество нейтрофилов, клеток/мм ³ / Maximum absolute neutrophil count, cells/mm ³	6000	14000	8800	5600

Таблица 7. Критерии диагностики нейтропении у новорожденных [81]

Table 7. Neonatal neutropenia diagnostic criteria [81]

Масса тела при рождении ≤1500 г / Birth weight ≤1500 g		Масса тела при рождении >1500 г / Birth weight >1500 g	
Возраст, ч / Age, h	Нейтропения, количество клеток/мкл / Neutropenia, number of cells/μL	Возраст, ч / Age, h	Нейтропения, количество клеток/мкл / Neutropenia, number of cells/μL
0–6	<500	0–6	<2000
>6–12	<1500	>6–12	<4000
>12–30	<1800	>12–24	<6000
>30–48	<1500	>24–48	<4000
>72	<1100	>48–72	<2000
		>72	<1500

Таблица 8. Нормальные показатели С-реактивного белка у новорожденных [182]

Table 8. Normal C-reactive protein levels in newborns [182]

Возраст, ч / Age, h	Недоношенный, мг/л / Prematurity, mg/L	Доношенный, мг/л / Full-term, mg/L
При рождении / After birth	0,6	0,6
12	5	6
24	10	10
48	9	12

Таблица 9. Уровень прокальцитонина у здоровых новорожденных [52]

Table 9. Procalcitonin levels in healthy newborns [52]

Возраст, ч / Age, h	Прокальцитонин, нг/л / Procalcitonin, ng/L
0–6	2
6–12	8
12–18	15
18–30	21
30–36	15
36–42	8
42–48	2

особенно справедливо для недоношенных новорожденных, имеющих функциональные особенности системы гемостаза. Нередко одним из первых проявлений сепсиса и СШ становится легочное или желудочно-кишечное кровотечение [2, 12, 14, 20]. Существуют данные, свидетельствующие, что при сепсисе, вызванном грамположительной микрофлорой у недоношенных новорожденных, имеет место гиперкоагуляция и тромбоцитопения [82].

- У всех недоношенных новорожденных с сепсисом, рефрактерным СШ и выраженной гиперлактатемией **рекомендуется** оценить уровень аммиака в крови с целью исключения врожденных нарушений цикла синтеза мочевины и органических ацидурий [47, 127].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Врожденные нарушения обмена веществ, сопровождающиеся гипераммониемией, так же как и сепсис новорожденных, не имеют специфических клинических проявлений и чаще всего манифестируют в виде дисфункции желудочно-кишечного тракта (срыгивания, рвота, диарея), которые приводят к гиповолемии, гипогликемии, вторичному угнетению сознания и гиперлактатемии [47, 127].

При отсутствии адекватной дифференциальной диагностики и исключения гипераммониемии агрессивная противошоковая и антибактериальная терапия могут стать причиной прогрессивного ухудшения состояния и летального исхода. У недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении транзиторная гипераммониемия может встречаться достаточно часто и, в большинстве случаев, имеет благоприятный исход.

- С целью оценки выраженности системой гипоксии и эффективности мероприятий интенсивной терапии у всех новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** исследование кислотно-основного состояния и газов крови, уровня молочной кислоты в капиллярной и/или венозной крови [48, 85, 199].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Несколько исследований новорожденных с сепсисом продемонстрировали, что увеличение концентрации лактата крови коррелирует с увеличением летальности, а его последующее снижение — с уменьшением летальности при СШ [48, 199]. Снижение концентрации лактата в крови на фоне мероприятий интенсивной терапии ассоциировано со снижением длительности гемодинамической поддержки и лечения в стационаре [85]. Нормализация клиренса лактата позволяет судить об успешности интенсивной терапии, а продолжающееся увеличение — о ее неэффективности.

Микробиологическая диагностика сепсиса у новорожденных

Всем новорожденным с подозрением на сепсис, имеющим факторы риска развития сепсиса, рекомендуется проведение микробиологического (культурального)

исследования крови и биологического материала из очага(ов) инфекции, с определением чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам для выявления возбудителя и определения тактики антибактериальной терапии [113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Посев крови является основным методом выявления бактериемии, позволяющий идентифицировать патоген, определить его чувствительность к антибактериальным препаратам системного действия (код АТХ J01) и выбрать адекватный режим терапии. Объем крови для посева не должен превышать 4 % от ОЦК, минимальный — не менее 1 мл, при использовании специальных питательных сред — 0,1 мл (табл. 10) [77, 155, 170, 189].

Для обеспечения максимальной чувствительности образцы крови для посева необходимо быть получать до начала антимикробной терапии. Если это невозможно, то кровь для посева берут непосредственно перед введением очередной дозы антибиотика, когда концентрация препарата в крови минимальна. Предпочтительно использование флаконов для гемокультивирования, содержащих сорбенты антимикробных субстанций. Данная тактика ассоциируется с улучшением исходов лечения [46, 76, 77].

Пробы крови для выявления бактериемии получают путем пункции периферических вен с соблюдением правил асептики и антисептики. Исследование проб из сосудистого катетера допустимо только при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию кровотока или в крайнем случае — при технической невозможности венепункции. Использование артериальной крови для посева не дает преимуществ по сравнению с венозной. Пуповинная кровь, полученная при родоразрешении, может быть использована в качестве альтернативного субстрата для посева крови [106].

На основании систематической оценки точности посева пуповинной крови для диагностики раннего неонатального сепсиса установлено, что данное исследование обладает более высокой чувствительностью и сопоставимой специфичностью для диагностики раннего сепсиса новорожденных по сравнению с посевом периферической крови, что позволяет избежать риска ятрогенной анемии

Таблица 10. Объем крови, рекомендуемый для бактериологического исследования на стерильность

Table 10. Blood volume recommended for bacteriological sterility testing

Вес тела, кг / Weight, kg	ОЦК пациента, мл / CBV, ml	Количество флаконов / Number of bottles	Рекомендуемый объем крови для посева, мл / Recommended volume blood for culture, mL			Доля от ОЦК пациента, % / Evaluation of patient's CBV %
			флакон № 1 / bottle No. 1	флакон № 2 / bottle No. 2	общий объем пробы / total sample volume	
<1	50–99	1	2	–	2	4
1,1–2	100–200	2	2	2	4	4
≥2,1	>200	2	4	2	6	3

и может быть использовано в качестве диагностического инструмента раннего сепсиса [68].

Оптимальный результат диагностики бактериемии достигается при использовании стандартизированных флаконов фабричного производства с обогащенной питательной средой, предназначенных для использования у детей. Во всех случаях, кроме подозрения на анаэробную инфекцию, следует использовать флаконы для аэробного гемокультивирования [80, 109].

При достаточном объеме крови для посева рекомендуется использовать не менее двух флаконов, между которыми проба равномерно распределяется. Посев крови только в один флакон не рекомендуется, поскольку это приводит к посеву недостаточного объема крови и опасности пропустить существенное количество случаев бактериемии, а также к отсутствию возможности исключения случаев контаминации образца.

Ограничением метода гемокультивирования является длительность исследования. Даже в оптимальных условиях с момента доставки проб на исследование до получения информации о наличии роста микроорганизмов проходит не менее 6–8 ч, необходимых для размножения микроорганизмов; дополнительное время требуется для идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам. С учетом зачастую некруглосуточного режима работы микробиологических лабораторий общее время исследования может достигать нескольких суток. Вместе с тем неотложное информирование лечащего врача о факте роста проб крови, а также данные микроскопического исследования первичной гемокультуры с окраской по Граму дают исключительно важную информацию для объективизации антибиотикотерапии.

Существенно ускорить получение результата идентификации возбудителя в первичной гемокультуре или чистой культуре микроорганизмов возможно с применением метода MALDI-TOF масс-спектрометрии [18, 80]. Кроме того, для ускорения этиологической диагностики могут быть использованы молекулярные методы [16, 18].

В зависимости от выявленного или предполагаемого очага инфекции, помимо посева крови, следует обеспечить немедленное исследование соответствующих проб биоматериалов для микробиологического исследования (трахеального аспирата, бронхоальвеолярного лаважа, ликвора, мочи, отделяемого по дренажу и др.). Не рекомендуется брать мазки с поверхности кожи для посева при отсутствии клинических признаков локальной инфекции кожи и мягких тканей.

При подозрении на инфекцию центральной нервной системы (ЦНС) целесообразно выполнить посев крови и ликвора [44, 127].

У новорожденных в критическом состоянии, когда на любые воздействия отмечается значимое ухудшение гемодинамики и/или газообмена, люмбальная

пункция может быть отложена до стабилизации состояния [39, 40].

- Всем новорожденным с факторами риска развития сепсиса, сепсисом и СШ рекомендуется проведение микробиологического (культурального) исследования мазков из зева и прямой кишки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с целью скрининга колонизации полирезистентными возбудителями и выявления генетических маркеров антибиотикорезистентности [15, 17, 59, 74, 84, 101, 144, 150, 152, 153, 186, 200].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Развитие позднего неонатального сепсиса ассоциировано преимущественно с госпитальными штаммами микроорганизмов [74].

Наиболее частыми возбудителями при этом являются полирезистентные представители порядка *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* и другие неферментирующие грамотрицательные бактерии [74, 153, 186, 200].

При наличии таких факторов риска, как предшествующее стационарное лечение, особенно в ОРИТ, предшествующая антибактериальная терапия, возможна колонизация пациентов мультирезистентной микрофлорой. При заносе в стационар таких устойчивых к антимикробным препаратам микроорганизмов создаются предпосылки для возникновения госпитальных вспышек, а также ухудшения микробиологического пейзажа стационара [60, 144].

В связи с этим рекомендуется проводить входящий скрининг патологической колонизации нестерильных локусов организма посредством взятия мазков из зева и/или прямой кишки, выделяя следующие «проблемные» микроорганизмы: метициллинорезистентный золотистый стафилококк, ванкомицинорезистентный энтерококк, энтеробактерии — продуценты β-лактамаз расширенного спектра действия и карбапенемаз, полирезистентные грамотрицательные неферментирующие бактерии (карбапенеморезистентные изоляты *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, устойчивые к триметоприму-сульфаметоксазолу штаммы *Stenotrophomonas maltophilia*).

Целесообразно также определение генетических маркеров устойчивости к антимикробным препаратам [15, 17, 84, 100, 152].

Результаты скрининга не должны быть основанием для назначения антимикробной терапии при отсутствии признаков инфекционного процесса, но могут быть учтены при назначении эмпирической терапии в случае манифестации инфекции. Кроме того, данные, получаемые при скрининге, являются частью микробиологического мониторинга и определяют комплекс противоэпидемических мероприятий, которые необходимо провести при

госпитализации пациента, колонизированного полирезистентной флорой¹.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Для оптимизации инфузионной, инотропной и вазопрессорной поддержки новорожденному с сепсисом **рекомендуется** проведение эхокардиографии [142]. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Своевременная диагностика СШ у новорожденных затруднена тем, что сепсис протекает на фоне физиологических или дезадаптивных изменений сердечно-сосудистой системы, присущих раннему неонатальному периоду. Вместе с тем клинические проявления сепсиса могут совпадать с клиническими проявлениями гемодинамических нарушений при врожденных пороках сердца, инструментальная диагностика которых может быть не всегда возможной на начальном этапе терапии. В связи с этим ошибочная диагностика СШ и проведение массивной инфузионной терапии при декомпенсированных врожденных пороках сердца может иметь катастрофические последствия для пациента.

В систематическом обзоре продемонстрировано, что у новорожденных с сепсисом имеется высокий риск легочной гипертензии и/или диастолической дисфункции левого желудочка. В фазу «теплого» шока отмечалось значительное увеличение сердечного выброса [142].

Эхокардиография перед инициацией гемодинамической поддержки позволяет исключить дуктус-зависимый критический врожденный порок сердца, гемодинамически значимый перикардальный выпот, верифицировать гиповолемию, дисфункцию миокарда, периферическую вазодилатацию, персистирующую легочную гипертензию, внутри- и внесердечные коммуникации, а также направление шунта [108, 142].

- У всех новорожденных с сепсисом и клиническими признаками респираторного дистресса **рекомендуется** рентгенография легких и обзорная рентгенография органов брюшной полости с целью исключения инфильтративных изменений в легких, пневмоторакса, сопутствующих заболеваний и врожденных пороков развития [14, 20, 64, 184].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Респираторный дистресс на фоне пневмонии — наиболее частое клиническое проявление

раннего неонатального сепсиса, что требующее проведения рентгенологического исследования с целью оценки степени выраженности инфильтративных изменений и исключения возможных осложнений [14, 20, 64, 184].

- У всех новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) и нейросонографии с целью исключения патологии внутренних органов, продолжающегося кровотечения, менингита, внутричерепных кровоизлияний и гипоксически-ишемического поражения головного мозга [2, 14, 20, 64].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. У недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела вероятность реализации раннего неонатального сепсиса и СШ наиболее высока, при этом частота развития менингита у них намного выше, чем у доношенных новорожденных [2, 14, 20]. Кроме этого, на фоне прогрессирования инфекционно-воспалительного процесса и агрессивных мероприятий противошоковой терапии риск развития внутрижелудочковых и внутричерепных кровоизлияний крайне высок, что требует их своевременного выявления, поскольку они также могут быть причиной тяжелых гемодинамических нарушений [64].

- Всем новорожденным с сепсисом, подозрением на него и СШ **рекомендуется** проведение суточного прикроватного мониторинга жизненных функций и параметров (частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление, SpO₂, температура тела, диурез) для своевременного назначения симптоматической и этиотропной терапии [2, 14, 20, 64].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

2.5. Иные диагностические исследования

При назначении новорожденным с сепсисом и СШ лекарственных препаратов, применяемых в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению (off-label), с целью исключения негативных побочных эффектов лекарственных препаратов, **рекомендуется** консультация врача — клинического фармаколога [96, 197].

Уровень убедительности рекомендаций 2 (уровень достоверности доказательств — А).

Комментарий. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании было продемонстрировано, что участие врача — клинического фармаколога в лечении пациентов в неонатальном ОРИТ способствует уменьшению частоты негативных побочных эффектов лекарственных препаратов.

¹ Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 «Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях». (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 26 апреля 2024 г.). Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/408994558/> (дата обращения 06.11.2024).

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Консервативное лечение

3.1.1. Антимикробная терапия

• Всем новорожденным с сепсисом, СШ или подозрением на них с целью этиотропного лечения **рекомендуется** назначать антибактериальную терапию, которую необходимо начинать в максимально ранние сроки. Оптимальный вариант — в течение одного часа после установления диагноза [27, 157].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарий. Установлено, что введение противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J) в течение первых 3 ч после диагностики сепсиса значительно повышает показатели выживаемости и снижает частоту осложнений — некротизирующего энтероколита, бронхолегочной дисплазии [27, 157].

Несмотря на отсутствие строгих доказательных данных, максимально раннее начало антимикробной терапии может рассматриваться в качестве рекомендуемого мероприятия при соответствующих состояниях. Основное внимание должно быть уделено выявлению новорожденных детей с высоким риском инфекции для обоснования эмпирической антимикробной терапии. Существует персонализированный подход с индивидуальным прогнозированием риска развития неонатального сепсиса в зависимости от гестационного возраста [99]. На начальном этапе рекомендуется назначение эмпирической антимикробной терапии с использованием лекарственных средств, воздействующих на наиболее вероятные патогены. После идентификации патогенов и определения их чувствительности к противомикробным препаратам системного действия (код АТХ J) рекомендуется коррекция эмпирической антимикробной терапии при необходимости.

В клинической практике зачастую не представляется возможным быстро установить возбудителя, но наличие признаков инфекционного процесса требует от врача принятия немедленного назначения антимикробной терапии, учитывая данные о вероятном повышении выживаемости при раннем старте антимикробной терапии [27, 99]. Деление инфекций новорожденных на ранние и поздние помогает определить тактику эмпирической терапии, поскольку они имеют различные причины и этиологию. Основными бактериальными микроорганизмами, вызывающими РНС, являются *Streptococcus agalactiae*, *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria* spp. [56, 82, 143].

Эти микроорганизмы часто колонизируют и являются основными возбудителями инфекций генитального тракта беременных женщин, приводя к инфицированию околоплодных вод восходящим путем. Эмпирическая схема стартовой антимикробной терапии при подозрении на РНС должна быть направлена на элиминацию указанных микроорганизмов с учетом предполагаемого профиля их чувствительности [41, 56, 83, 143].

В качестве стартовой антибактериальной терапии обычно используется комбинация ампициллина (код АТХ J01CA) с аминогликозидами — гентамицином, амикацином (код АТХ J01GB), обладающая синергизмом в отношении указанных возбудителей [95]. Аминогликозиды (код АТХ J01G) высокоэффективны против внебольничных изолятов бактерий, таких как *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* spp., *P. aeruginosa* [173].

В качестве альтернативы при подозрении на менингит возможно использование цефалоспоринов третьего поколения (код АТХ J01DD) в связи с лучшим проникновением в ЦНС, однако их рутинное эмпирическое применение не рекомендуется из-за повышенного риска развития резистентности. В то же время цефалоспорины третьего поколения (код АТХ J01DD) не обладают значимой эффективностью при лечении инфекций, вызванных *L. monocytogenes* [44].

Цефотаксим (код АТХ J01DD01) рекомендуется в качестве цефалоспорины первой линии, поскольку цефтриаксон (код АТХ J01DD) противопоказан новорожденным из-за его высокой степени связывания с белками, которые могут вытеснять билирубин из участков связывания с альбумином, вызывая более высокую концентрацию свободного билирубина с последующим накоплением в тканях, повышая риск развития желтухи [79].

Необходимо отметить возможность опасного взаимодействия между цефтриаксоном (код АТХ J01DD04) и солями кальция при их совместном введении, которое сопровождается преципитацией кальция, вызывая серьезные побочные явления, такие как эмболия [167].

Учитывая увеличение частоты выявления устойчивой к пенициллинам *E. coli* и метициллинорезистентных коагулазонегативных стафилококков как возбудителей раннего и позднего неонатального сепсиса, возможна модификация схем лечения с применением комбинации пенициллинов с ингибиторами β-лактамаз (код АТХ J01CR): ампициллин + сульбактам (код АТХ J01CR01), пиперациллин + тазобактам (код АТХ J01CR05) и другие β-лактамные антибактериальные препараты (код АТХ J01D): цефотаксим + сульбактам (код АТХ J01DD51), цефоперазон + сульбактам (код АТХ J01DD62) в комбинации с ванкомицином (код АТХ J01XA), тейкопланином (код АТХ J01XA02) или линезолидом (код АТХ J01XX08) [18, 78, 92, 114, 150].

Поздний неонатальный сепсис, как правило, развивается у новорожденных детей, которым потребовалась длительная ИВЛ или инвазивные процедуры. В большинстве случаев его вызывают патогены, приобретенные в условиях стационара и характеризующиеся устойчивостью к противомикробным препаратам системного действия (код АТХ J). По данным ряда исследований, в развивающихся странах поздний неонатальный сепсис вызывается преимущественно грамотрицательными бактериями и коагулазонегативными стафилококками — CoNS [31, 101, 153, 200].

В когортном многоцентровом исследовании NeoOBS наиболее распространенными возбудителями позднего неонатального сепсиса являлись *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli*, *Serratia marcescens* и *Enterobacter cloacae* [150]. У выделенных изолятов часто наблюдается устойчивость к ампициллину (код АТХ J01CA01), гентамицину (код АТХ J01GB03), цефалоспорином (код АТХ J01DB, J01DC, J01DD, J01DE) и карбапенемам (код АТХ J01DH) [91].

В случае, если возбудителями позднего неонатального сепсиса становятся грамотрицательные микроорганизмы, не продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра, сохраняющие антибиотикочувствительность к цефалоспорином (код АТХ J01DB, J01DC, J01DD, J01DE), их применение наиболее оправданно: цефтазидим (код АТХ J01DD02), цефепим (код АТХ J01DE01).

Тенденцией последних лет стало значимое увеличение доли грамотрицательных бактерий в структуре нозокомиальных патогенов. В соответствии с национальной картой антибиотикорезистентности (www.amrmap.ru) в период 2020–2022 гг. на них приходилось 78 % в общей структуре возбудителей госпитальных инфекций у больных первого года жизни, при этом доля энтеробактерий в структуре всех патогенов составила 46,7 %, синегнойной палочки — 16 %, ацинетобактерий — 4,3 %. Данные микроорганизмы характеризуются наличием разнообразных механизмов устойчивости к антибиотикам, которые, зачастую реализуясь в комбинациях, способны эффективно противостоять большинству имеющихся в современном арсенале средств. Высокая частота продукции β -лактамаз расширенного спектра у энтеробактерий (особенно у *K. pneumoniae*), перевела карбапенемы (код АТХ J01DH) из разряда препаратов резерва в средства выбора при лечении пациентов с инфекциями, вызванными данными возбудителями [22].

Широкое и зачастую нерациональное применение карбапенемов (код АТХ J01DH) способствовало появлению и распространению устойчивости к ним. Серьезная проблема также — инфекции, обусловленные устойчивыми к карбапенемам (код АТХ J01DH) неферментирующими грамотрицательными бактериями, в первую очередь *P. aeruginosa* и *A. baumannii* [61, 103, 105].

Устойчивость грамотрицательных бактерий к карбапенемам (код АТХ J01DH) обусловлена различными

механизмами и их сочетаниями, включая нарушение проницаемости клеточной стенки, эффлюкс и ферментативную инактивацию, ключевую роль при которой играет продукция карбапенемаз. В соответствии с классификацией Ambler выделяют 4 молекулярных класса β -лактамаз — сериновые (A, C, D) и металлоферменты, имеющие атом цинка в активном центре (B). Ферменты типа AmpC (молекулярный класс C), характерные для энтеробактерий и *P. aeruginosa*, демонстрируют преимущественно гидролиз цефалоспоринов. Класс A представлен рядом ферментов различного субстратного профиля, включая β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС), обуславливающие устойчивость энтеробактерий ко всем бета-лактамам антибиотикам, кроме карбапенемов (код АТХ J01DH), а также карбапенемазы KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) и GES (Guiana Extended-Spectrum), встречающиеся у энтеробактерий и *P. aeruginosa*. Класс D включает карбапенемазы типа OXA (*oxacillinase-type betalactamase*), характерные для представителей порядка *Enterobacterales* и ацинетобактерий. Металлобета-лактамазы встречаются преимущественно у *P. aeruginosa* и энтеробактерий, имеют широкий спектр гидролитической активности, включая карбапенемы (код АТХ J01DH), но они неактивны в отношении монобактамов (код АТХ J01DF). Выявление продукции карбапенемаз делает нецелесообразной монотерапию карбапенемами (код АТХ J01DH), даже при наличии фенотипической чувствительности к ним. При невысоких значениях МПК (≤ 8 мкг/мл) для меропенема (код АТХ J01DH02) в некоторых случаях возможно применение комбинированных режимов терапии, включающих меропенем (код АТХ J01DH02) в максимальных дозах, амикацин (код АТХ J01GB06), фосфомицин (код АТХ J01XX01), тигециклин (код АТХ J01AA12), полимиксины (код АТХ J01XB02) в различных комбинациях. При высоких МПК меропенема (J01DH02) может проводиться комбинированная терапия на основе полимиксинов (код АТХ J01XB02). При устойчивости энтеробактерий к карбапенемам (код АТХ J01DH), обусловленной продукцией сериновых карбапенемаз, даже при сочетанной продукции БЛРС, высокой эффективностью обладает новый защищенный цефалоспорин — цефтазидим/авибактам (код АТХ J01DD52) [140].

В случае продукции металлоферментов, обладающих высокой гидролитической активностью и не ингибируемых авибактамом, а также при одновременной продукции нескольких карбапенемаз (наиболее частый вариант — OXA-48+NDM) может применяться сочетание цефтазидима/авибактама (код АТХ J01DD52) и азтреонама (код АТХ J01DF01), вводимых одновременно. Данная комбинация активна в отношении продуцентов БЛРС и карбапенемаз классов B, C и D. Цефтазидим/авибактам (код АТХ J01DD52) также сохраняет активность в отношении ряда *P. aeruginosa*, в том числе продуцирующих сериновые карбапенемазы молекулярного типа GES. Современные госпитальные изоляты *A. baumannii*

характеризуются высоким уровнем устойчивости к большинству классов антибиотиков, включая карбапенемы (код АТХ J01DH) и сульбактам (код АТХ J01CG01). Высокой активностью *in vitro* обладают полимиксины (код АТХ J01XB), ряд изолятов может быть чувствителен к котримоксазолу (код АТХ J01EE01).

При инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами с сохраненной чувствительностью к оксациллину (код АТХ J01CF04, метициллинчувствительные штаммы), оптимальным вариантом является применение цефазолина (код АТХ J01DB04) и, в ряде случаев, цефтаролина фосамила (код АТХ J01DI02). В последнее время отмечается возрастание значимости метициллинрезистентных стафилококков, а также полирезистентных энтерококков, которые устойчивы ко всем β -лактамам антибиотикам (код АТХ J01D). Такие микроорганизмы характеризуются ассоциированной устойчивостью и к другим антибактериальным препаратам (макролидам, аминогликозидам и др. Базовым антибиотиком для терапии проблемных кокковых инфекций остается ванкомицин (код АТХ J01XA01), однако в последнее время имеются веские доказательства недостаточной эффективности этого препарата при тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными по формальным критериям золотистыми стафилококками, характеризующихся повышенными МПК ванкомицина (код АТХ J01XA01) (особенно при МПК ≥ 2 мкг/мл). В этих случаях, а также при устойчивости стафилококков и энтерококков к стандартной терапии и при ее непереносимости целесообразно использование альтернативных средств [в частности, прочие антибактериальные препараты (код АТХ J01XX)] — даптомицина (код АТХ J01XX09).

При подозрении на анаэробную инфекцию в составе антимикробной терапии может быть использован метро니다зол (код АТХ D06BX01). Учитывая частое влияние таких факторов риска, как несовершенство иммунной системы, нарушение естественных барьеров организма ребенка (кожа, желудочно-кишечный тракт и респираторный тракт) при оказании медицинской помощи, особенно у недоношенных новорожденных, необходимость в применении антибактериальных препаратов системного действия (код АТХ J01), парентерального питания, у пациентов с сепсисом высок риск развития инвазивных грибковых инфекций. Для предупреждения инвазивных кандидозов рекомендуется проведение противогрибковой профилактики препаратом флуконазол (код АТХ J02AC01) внутривенно или перорально в соответствии с возрастными дозами (табл. 11).

Инвазивные грибковые инфекции характеризуются тенденцией возрастания клинической значимости грибов *Candida non-albicans* со сниженной чувствительностью к флуконазолу (код АТХ J02AC01). Наиболее эффективными препаратами для лечения инвазивного кандидоза и кандидемии являются другие противогрибковые пре-

параты системного действия (код АТХ J02AX): микафунгин (код АТХ J02AX05), анидулафунгин (код АТХ J02AX06), каспофунгин (код АТХ J02AX04). Целенаправленная антимикотическая терапия должна быть назначена с учетом чувствительности выявленного возбудителя к противогрибковым препаратам системного действия (код АТХ J02). Среди возбудителей нозокомиальных инфекций в последнее время выявляются также грибы *Malassezia furfur*. Грибы данного вида крайне сложно культивируются на обычных питательных средах и могут вызывать тяжелый грибковый сепсис у глубоко недоношенных детей [21]. При фунгемии *M. furfur* рекомендуется лечение амфотерицином В (код АТХ J02AA01) [49].

Таким образом, эмпирическая антимикробная терапия сепсиса у новорожденных детей должна включать в себя препараты, активные в отношении грамотрицательных и грамположительных патогенов, а при наличии факторов риска — и грибов. Выбор препаратов осуществляется в соответствии с локализацией очага инфекции и профилем чувствительности наиболее вероятных возбудителей, а в случае эмпирического назначения определяется посредством микробиологического мониторинга ведущей микрофлоры конкретного отделения и/или учреждения, в совокупности с данными о колонизации нестерильных локусов пациента. Коррекция терапии производится после получения данных микробиологического исследования (крови и материала из очага).

Проблема рациональной антимикробной терапии, помимо адекватного выбора препаратов с учетом спектра их действия и локализации очага инфекции, включает в себя важный, но не всегда учитываемый должным образом аспект, касающийся правильного режима дозирования противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J). Сепсис может приводить к разнонаправленным изменениям фармакокинетики и фармакодинамики противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J), особенно в младенческом возрасте, учитывая особенности организма новорожденного ребенка. Субоптимальные концентрации антимикробных препаратов системного действия (код АТХ J) в крови и тканях организма могут привести к снижению или полному отсутствию эффекта терапии, а также формированию устойчивых штаммов возбудителей [95].

Не менее опасно, особенно у недоношенных детей, передозировка некоторых противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J), которая может приводить к реализации токсических побочных эффектов (в частности, за счет нефро- или гепатотоксичности). Конечным итогом в обоих случаях будет ухудшение клинических результатов лечения и возрастание экономических издержек. Особую важность проблема адекватного дозирования противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J) приобретает у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности или высоким риском

Таблица 11. Схемы применения антимикробных препаратов системного действия (код АТХ J) для лечения сепсиса у новорожденных
Table 11. Systemic antimicrobial regimens (ATC code J) for neonatal sepsis

Препарат / Drug	Режим дозирования / Administration	
Ампициллин, код АТХ J01CA01 / Ampicilline, code ATC J01CA01	Масса <2000 г / Weight <2000 g	Масса тела >2000 г / Weight >2000 g
	0–7 дней / days	0–7 дней / days
	8–28 дней / days	8–28 дней / days
Ампициллин, код АТХ J01CA01 (менингит, вызванный стрептококком группы В) / Ampicilline, code ATC J01CA01 (meningitis caused by group B streptococcus)	25–50 мг/кг каждые 12 ч / 25–50 mg/kg every 12 h	50 мг/кг каждые 8 ч / 50 mg/kg every 8 h
	Тяжелые инфекции (в том числе инфекции ЦНС) 100–200 мг/кг × сут, каждые 3–4 ч / Severe infections (including CNS infections) 100–200 mg/kg/day, every 3–4 h	50 мг/кг каждые 8 ч / 50 mg/kg every 8 h
Ампициллин + сульбактам, код АТХ J01CR01 / Ampicilline + sulbactame, code ATC J01CR01	0–7 дней / days	8–28 дней / days
	75 мг/кг × сут, каждые 12 ч / 75 mg/kg/day, every 12 h	150 мг/кг × сут, каждые 8 ч / 150 mg/kg/day, every 8 h
При тяжелом течении доза может быть увеличена до 300 мг/кг × сут / In severe cases, the dose can be increased to 300 mg/kg/day. Максимальная суточная доза сульбактама 80 мг/кг × сут / Maximum daily dose of sulbactam 80 mg/kg/day	Указаны суммарные дозы ампициллина и сульбактама в соотношении 2:1 / Total 2:1 doses of ampicillin and sulbactam were reported.	
	Масса <2000 г / Weight <2000 g	
	0–7 дней / days	8–28 дней / days
Пиперациллин + тазобактам, код АТХ J01CR05 / Piperacillin + tazobactam, code ATC J01CR05 [26]	Масса <2000 г / Weight <2000 g	Масса тела >2000 г / Weight >2000 g
	0–7 дней / days	0–7 дней / days
	8–28 дней / days	8–28 дней / days
Указаны суммарные дозы пиперациллина и тазобактама в соотношении 8:1 / Total 8:1 doses of piperacillin and tazobactam reported	300 мг/кг × сут каждые 8 ч / 300 mg/kg/day every 8 h	320 мг/кг × сут каждые 6 ч / 320 mg/kg/day every 6 h
	Масса <2000 г / Weight <2000 g	
Цефазолин, код АТХ J01DB04 (инфекции, вызванные метициллинчувствительными штаммами стафилококков) / Cefazoline, code ATC J01DB04 (infections caused by methicillin-sensitive strains of staphylococci) [26]	Масса <2000 г / Weight <2000 g	Масса тела >2000 г / Weight >2000 g
	50 мг/кг × сут каждые 12 ч / 50 mg/kg/day every 12 h	75 мг/кг × сут каждые 8 ч / 75 mg/kg/day every 8 h
Цефотаксим, код АТХ J01DD01 / Cefotaxime, code ATC J01DD01	50 мг/кг × сут, в 2–4 введения / 50 mg/kg/day, in 2–4 injections	
	При тяжелых инфекциях — 150–200 мг/кг × сут в 2–4 введения / In severe infections — 150–200 mg/kg/day in 2–4 injections	
Цефотаксим + сульбактам, код АТХ J01DD51 / Cefotaxime + sulbactam, code ATC J01DD51	Дозы приводятся в пересчете на цефотаксим: 50 мг/кг/сут в 2–4 введения / Doses are given in terms of cefotaxime: 50 mg/kg per day in 2–4 administrations	
	При тяжелых инфекциях 150–200 мг/кг × сутки в 2–4 введения / In severe infections, 150–200 mg/kg/day in 2–4 administrations	
Максимальная суточная доза сульбактама: 80 мг/кг × сут / The maximum daily dose of sulbactam: 80 mg/kg/day		

Продолжение таблицы 11 / Table 11 (continued)

Препарат / Drug	Режим дозирования / Administration
<p>Цефтриаксон, код ATX J01DD / Ceftriaxone, code ATC J01DD</p>	<p>0–14 дней / days</p> <p>20–50 мг/кг × сут раз в сутки / 20–50 mg/kg/day once daily</p> <p>0–14 дней / days</p> <p>20–80 мг/кг/сутки раз в сутки / 20–80 mg/kg/day once daily</p> <p>У недоношенных детей до 41-й недели постконцептуального возраста противопоказан / In premature babies up to 41 weeks of post-conceptual age is contraindicated.</p> <p>Противопоказан при одновременном назначении препаратов кальция для в/в введения из-за риска образования преципитатов кальциевых солей / Contraindicated in concomitant administration of IV calcium preparations due to the risk of calcium salt precipitates.</p> <p>Максимальная суточная доза: 50 мг/кг, вводится в течение 30 мин и более / Maximum daily dose: 50 mg/kg, administered for 30 min or more</p>
<p>Цефоперазон + сульбактам, код ATX J01DD62 / Cefoperazone + sulbactam, code ATC J01DD62</p>	<p>Указаны суммарные дозы цефоперазона и сульбактама: 40–80 мг/кг × сут / The total doses of cefoperazone and sulbactam are indicated: 40–80 mg/kg/day</p> <p>При тяжелых инфекциях — 160 мг/кг × сут / With severe infections — 160 mg/kg/day</p> <p>В течение первой недели жизни следует вводить каждые 12 ч, в дальнейшем — в 2–4 введения / During the first week of life, it should be administered every 12 h, then in 2–4 administrations</p> <p>Максимальная суточная доза цефоперазона — 160 мг/кг × сут, сульбактама — 80 мг/кг × сутки / The maximum daily dose of cefoperazone is 160 mg/kg/day, sulbactam — 80 mg/kg/day</p>
<p>Цефтазидим, код ATX J01DD02 / Ceftazidime, code ATC J01DD02</p>	<p>25–60 мг/кг × сутки в 2 введения / 25–60 mg/kg/day in 2 administrations</p> <p>При иммуносупрессии, менингитозе, менингите дозу увеличивают до 150 мг/кг × сут, в три 3 введения / With immunosuppression, cystic fibrosis, meningitis, the dose is increased to 150 mg/kg/day, in three 3 administrations</p> <p>Указана суммарная доза цефтазидима и авибактама: 50 (40+10) мг/кг каждые 8 ч / The total dose of ceftazidime and avibactam is indicated: 50 (40 + 10) mg/kg every 8 h</p> <p>Длительность инфузии 2 ч / Infusion duration 2 h</p>
<p>Цефепим, код ATX J01DE01 [26] / Cefepime, code ATC J01DE01 [26]</p>	<p>Масса <2000 г / Weight <2000 g</p> <p>60 мг/кг × сут в 2 введения / 60 mg/kg/day in 2 injections</p> <p>Масса тела >2000 г / Weight >2000 g</p> <p>100 мг/кг × сут в 2 введения / 100 mg/kg/day in 2 injections</p>
<p>Цефтаролин фосамил, код ATX J01DI02 / Ceftaroline fosamil, code ATC J01DI02</p>	<p>6 мг/кг каждые 8 ч, длительность инфузии 60 мин / 6 mg/kg every 8 h, infusion duration 60 min</p>
<p>Меропенем, код ATX J01DH02 (инфекции, вызванные штаммами, чувствительными при стандартном режиме дозирования) [26] / Meropenem, code ATC J01DH02 (infections caused by strains susceptible to standard dosing) [26]</p>	<p>Масса <2000 г / Weight <2000 g</p> <p>0–7 дней / days</p> <p>8–28 дней / days</p> <p>0–7 дней / days</p> <p>8–28 дней / days</p> <p>40 мг/кг × сут каждые 12 ч / 60 мг/кг × сут каждые 8 ч / 60 mg/kg/day every 12 h</p> <p>60 мг/кг/day every 8 h</p> <p>90 мг/кг × сут каждые 8 ч / 90 mg/kg/day every 8 h</p>
<p>Меропенем, код ATX J01DH02 (менингит, инфекции, вызванные штаммами, чувствительными при увеличен- ной экспозиции) [26] / Meropenem, code ATC J01DH02 (meningitis, infections caused by strains sensitive at increased exposure) [26]</p>	<p>Масса <2000 г / Weight <2000 g</p> <p>0–7 дней / days</p> <p>8–28 дней / days</p> <p>0–7 дней / days</p> <p>8–28 дней / days</p> <p>120 мг/кг × сут каждые 12 ч / 120 mg/kg/day every 12 h</p> <p>120 мг/кг × сут каждые 8 ч / 120 mg/kg/day every 8 h</p>

Продолжение таблицы 11 / Table 11 (continued)

Препарат / Drug	Режим дозирования / Administration
Азтреонам, код АТХ J01DF01 [26] / Aztreonam, code АТС J01DF01 [26]	<p>Масса <2000 г / Weight <2000 g</p> <p>0–7 дней / days 8–28 дней / days</p> <p>Масса тела >2000 г / Weight >2000 g</p> <p>0–7 дней / days 8–28 дней / days</p> <p>60 мг/кг × сут, каждые 12 ч / 90 мг/кг × сут, каждые 8 ч / 120 мг/кг × сут, каждые 6 ч / 60 mg/kg/day, every 12 h 90 mg/kg/day, every 8 h 120 mg/kg/day, every 6 h</p>
Фосфомидин, код АТХ J01XX01 [26] / Fosfomicin, code АТС J01XX01 [26]	<p>200–400 мг/кг × сут в 3 введения / 200–400 mg/kg/day in 3 administrations</p> <p>Масса < 2000 г / Weight < 2000 g</p> <p>2,5 мг/кг каждые 18–24 ч / 5 мг/кг × сут каждые 12 ч / 2.5 mg/kg every 18–24 h 5 mg/kg/day every 12 h</p> <p>Масса тела > 2000 г / Weight > 2000 g</p> <p>5 мг/кг × сут каждые 12 ч / 5 мг/кг/day every 12 h</p>
Гентамицин, код АТХ J01GB03 [26] / Gentamicin, code АТС J01GB03 [26]	<p>Недоношенные / Premature</p> <p>ГВ < 30 нед., 0–14 дней / GA < 30 weeks, 0–14 days</p> <p>5 мг/кг каждые 8 ч / 5 мг/кг every 8 h</p> <p>ГВ < 30 нед., 15–30 дней / GA < 30 weeks, 15–30 days</p> <p>5 мг/кг каждые 36 ч / 5 мг/кг every 36 h</p> <p>ГВ = 30–34 нед., 0–10 дней / GA = 30–34 weeks, 0–10 days</p> <p>5 мг/кг каждые 36 ч / 5 мг/кг every 36 h</p> <p>ГВ = 30–34 нед., 11–30 дней / GA = 30–34 weeks, 11–30 days</p> <p>5 мг/кг каждые 24 ч / 5 мг/кг every 24 h</p> <p>ГВ ≥ 35 нед., 0–7 дней / GA ≥ 30–34 weeks, 11–30 days</p> <p>4 мг/кг каждые 24 ч / 4 мг/кг every 24 h</p> <p>ГВ ≥ 30–34 нед., 8–30 дней / GA ≥ 30–34 weeks, 8–30 days</p> <p>5 мг/кг каждые 24 ч / 5 мг/кг every 24 h</p> <p>Доношенные / Full-term</p> <p>Нагрузочная доза 10 мг/кг / Loading dose 10 mg/kg</p> <p>Поддерживающая доза 7,5 мг/кг каждые 12 ч в течение 7–10 дней / Maintenance dose 7.5 mg/kg every 12 h within 7–10 days</p>
Амикацин, код АТХ J01GB06 [26] / Amikacin, code АТС J01GB06 [26]	<p>Недоношенные / Premature</p> <p>Нагрузочная доза 10 мг/кг / Loading dose 10 mg/kg</p> <p>Поддерживающая доза 7,5 мг/кг каждые 18–24 ч / Maintenance dose 7.5 mg/kg every 18–24 h</p> <p>8–28 дней / days</p>
Нетилмицин, код АТХ J01GB07 / Netilmicin, code АТС J01GB07	<p>6 мг/кг/сут, каждые 12 ч / 6 mg/kg/day, every 12 h</p> <p>8–28 дней / days</p> <p>7,5–9,0 мг/кг/сут, каждые 8 ч / 7.5–9.0 mg/kg/day, every 8 h</p> <p>8–30 дней / days</p>
Ванкомицин, код АТХ J01XA01 / Vancomycin, code АТС J01XA01	<p>Нагрузочная доза 15 мг/кг (максимальная разовая доза) / Loading dose 15 mg/kg (maximum single dose)</p> <p>Поддерживающая доза 10 мг/кг каждые 12 ч / Maintenance dose 10 mg/kg every 12 h</p> <p>10 мг/кг каждые 8 ч / 10 mg/kg every 8 h</p> <p>Следует вводить в течение 60 мин и более / Should be administered for 60 min or more. Концентрация приготовленного раствора не должна превышать 2,5–5 мг/мл / The concentration of the prepared solution should not exceed 2.5–5.0 mg/ml. Скорость введения не более 10 мг/мин / The injection rate is not more than 10 mg/min. При необходимости ограничения дотации жидкости, может применяться концентрация до 10 мг/мл, скорость введения не должна превышать 10 мг/мин / If it is necessary to restrictive of fluid, a concentration of up to 10 mg/ml, the rate of administration should not exceed 10 mg/min</p>
Тейкопланин, код АТХ J01XA02 / Teicoplanin, code АТС J01XA02	<p>В первые сутки 16 мг/кг × сут однократно; со вторых суток — 8 мг/кг × сут однократно за 30 мин / On the first day, 16 mg/kg/day once; from the second day — 8 mg/kg/day once per 30 min</p>
Линезолид, код АТХ J01XX08 / Linezolid, code АТС J01XX08	<p>30 мг/кг/сут каждые 8 ч / 30 mg/kg/day every 8 h</p>

Окончание таблицы 11 / Table 11 (continued)

Препарат / Drug	Режим дозирования / Administration
Далтомицин, код ATX J01XX09 [26] / Daptomycin, code ATC J01XX09 [26]	12 мг/кг × сут каждые 12 ч / 12 mg/kg/day every 12 h
Полимиксин В, код ATX J01XB02 / Polymyxin B, code ATC J01XB02	При нормальной функции почек 2,5–4,0 мг/кг × сут каждые 12 ч / With normal renal function 2.5–4.0 mg/kg/day, every 12 h. Интратекальное введение (является терапией выбора при менингите, вызванном <i>P. aeruginosa</i>) детям до 2 лет — 2 мг 1 раз в сутки в течение 3–4 дней или по 2,5 мг 1 раз в 2 дня, затем в дозе 2,5 мг через день еще в течение 2 нед после получения отрицательного результата бактериологического посева и нормализации концентрации глюкозы в спинномозговой жидкости / Intrathecal administration (is the therapy of choice for <i>P. aeruginosa meningitis</i>) children under 2 years — 2 mg once a day for 3–4 days or 2.5 mg once every 2 days, then at a dose of 2.5 mg every other day for another 2 weeks after obtaining a negative result of bacteriological culture and normalization of glucose concentration in cerebrospinal fluid
Колистиметат натрия, код ATX J01XB01 [26] / Colistimethate sodium, code ATC J01XB01 [26]	75000–150000 МЕ/кг/сут каждые 8 ч / 75,000–150,000 IU/kg/day every 8 h. Дозу рассчитывают на основании сухой массы тела (без учета жировой ткани) / Dose is calculated based on dry weight (excluding adipose tissue)
Тигецилин, код ATX J01AA12 [133] / Tigecycline, code ATC J01AA12 [133]	1,2 мг/кг × сут каждые 12 ч с возможной нагрузочной дозой 0,6 мг/кг / 1.2 mg/kg/day every 12 hours with a possible loading dose of 0.6 mg/kg
Метронидазол, код ATX G01AF01 / Metronidazole, code ATC G01AF01	7,5 мг/кг массы тела каждые 8 ч в течение 3 дней, затем 7,5 мг/кг каждые 12 ч до 7 дней / 7.5 mg/kg body weight every 8 h for 3 days, then 7.5 mg/kg every 12 h for up to 7 days. Скорость введения 5 мл/мин / Infusion rate 5 ml/min
Цiproфлоксацин, код ATX J01MA02 [26] / Ciprofloxacin, code ATC J01MA02 [26]	Масса <2000 г / Weight <2000 g 30 мг/кг × сут, каждые 12 ч / 30 mg/kg/day, every 12 h 50 мг/кг/сут, каждые 12 ч / 50 mg/kg/day, every 12 h
Рифампицин, код ATX J04AB02 [26] / Rifampicin, code ATC J04AB02 [26]	10 мг/кг × сут, однократно / 10 mg/kg/day, single dose
Флуконазол, код ATX J02AC01 / Fluconazole, code ATC J02AC01	Профилактика грибковых инфекций при иммуносупрессии / Prevention of fungal infections during immunosuppression 3–12 мг/кг × сут, однократно / 3–12 mg/kg/day, single dose 3–12 мг/кг/сут, single dose Нагрузочная доза: 6 мг/кг × сут, однократно / Loading dose: 6 mg/kg/day, single dose Поддерживающая доза: 3 мг/кг × сут, однократно / Maintenance dose: 3 mg/kg/day, single dose 6–12 мг/кг × сут, однократно / 6–12 mg/kg/day, single dose 6–12 мг/кг/сут, single dose Кандидоз слизистых оболочек / Mucosal candidiasis Инвазивный кандидоз, криптококковый менингит / Invasive candidiasis, cryptococcal meningitis В возрасте 0–14 дней жизни препарат вводится 1 раз в 72 ч, с 14-х по 27-е сутки жизни 1 раз в 48 ч / At the age of 0–14 days of life, the drug is administered 1 once every 72 h, from 14 to 27 days of life once every 48 h Максимальная доза 12 мг/кг × сут / Maximum dose 12 mg/kg/day
Микафунгин, код ATX J02AX05 / Micafungin, code ATC J02AX05	Профилактика кандидоза 2 мг/кг × сут, однократно / Prevention of candidiasis 2 mg/kg/day, single dose Лечение кандидоза 4–10 мг/кг × сут, однократно / Treatment of candidiasis 4–10 mg/kg/day, single dose
Каспрофунгин, код ATX J02AX04 [134, 151] / Caspofungin, code ATC J02AX04 [134, 151]	При тяжелых инфекциях ЦНС назначается в дозе 10 мг/кг × сут / In severe infections, the CNS is prescribed at a dose of 10 mg/kg/day 25 мг/м ² площади поверхности тела, однократно / 25 mg/m ² body surface area, single
Амфотерицин В липидный комплекс, код ATX J02AA01 / Amphotericin B lipid complex, code ATC J02AA01	Начальная доза: 0,25 мг/кг × сут, однократно / Initial dose: 0.25 mg/kg/day, single dose. В дальнейшем дозу постепенно увеличивают на 5–10 мг в день до суточной дозы 0,5–1 мг/кг / Subsequently, the dose is gradually increased by 5–10 mg per day to a daily dose of 0.5–1 mg/kg. При тяжелых инфекциях, вызываемых менее чувствительными возбудителями, суточная доза может варьировать от 1 до 1,5 мг/кг/сут через день / In severe infections caused by less sensitive pathogens, the daily dose can range from 1 to 1.5 mg/kg/day every other day

его развития, а также у пациентов, в лечении которых используются различные методы экстракорпоральной детоксикации. Подробно ознакомиться с рекомендуемыми на современном этапе правилами и режимами антимикробной терапии можно в соответствующих пособиях [3, 19].

Авторами одной из работ, посвященной применению антимикробных препаратов, предложен алгоритм таргетной терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, в зависимости от детерминант резистентности, продуцируемых патогеном [5].

Актуальной проблемой терапии тяжелых инфекций у новорожденных детей является недостаточность сведений о возможности применения в эффективных и безопасных режимах дозирования ряда препаратов, что может ограничить доступность антимикробной терапии. При необходимости назначения препаратов в незарегистрированном в Российской Федерации режиме дозирования или показаниям требуется заключение врачебной комиссии с условием получения информированного согласия родителей / законных представителей пациента.

В соответствии с выводами крупных многоцентровых исследований, чрезмерное использование противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J) у новорожденных детей способствует росту резистентности возбудителей к антибиотикам [41, 101, 173].

3.1.2. Волемиическая поддержка

- У новорожденных с сепсисом плановую дотацию жидкости и электролитов **рекомендуется** осуществлять, исходя из веса, срока гестации и постконцептуального возраста ребенка, используя минимально необходимые объемы (табл. 12) [117, 118, 159, 160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- У новорожденных с сепсисом **не рекомендуется** использовать максимально допустимые объемы жидкости для проведения плановой инфузионной терапии для избежания риска перегрузки объемом и развития полиорганной дисфункции [64, 117, 118, 159, 160, 184].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Адекватная волемиическая нагрузка и парентеральное питание являются обязательным условием успешной интенсивной терапии сепсиса и СШ у новорожденных, при этом потребность в жидкости у каждого конкретного пациента может существенно отличаться, исходя из срока гестации и постконцептуального возраста [64, 184]. Все имеющиеся рекомендации по расчету потребности в жидкости указывают очень широкий диапазон значений, однако следует помнить, что при сепсисе риск перегрузки жидкостью крайне высок и ассоциируется с увеличением вероятности летального исхода [11, 107].

- У новорожденных с сепсисом при проведении плановой инфузионной терапии с целью поддержания оптимального сердечного выброса **рекомендуется** поддерживать уровень глюкозы в крови в диапазоне 3,5–5,5 ммоль/л, концентрация ионизированного кальция должна быть не ниже 1,15 ммоль/л [51, 64, 102, 184].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

- У новорожденного с сепсисом при развитии гипогликемии (уровень глюкозы в крови <2,6 ммоль/л) **рекомендуется** ее экстренная коррекция путем внутривенного болюсного введения декстрозы (код АТХ В05СХ01) — 10 % раствора в дозе 2 мл/кг (0,25 г/кг) [97, 137].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Одними из наиболее ярких, ранних и очевидных проявлений сепсиса являются расстройства баланса кальция и углеводного обмена, причем достаточно часто могут встречаться как гипо-, так и гипергликемия [97, 137]. Гипокальциемия представляет собой независимый предиктор неблагоприятного исхода неонатального сепсиса, как несомненное доказательство необходимости ее своевременной коррекции уже в первые минуты терапии СШ [64, 102, 184]. Это особенно важно, поскольку при гипокальциемии эффективность кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С), значительно ниже [102].

Таблица 12. Суточная потребность в жидкости у новорожденных в зависимости от срока гестации и постконцептуального возраста, мл/кг [89]

Table 12. Daily fluid requirement in newborns depending on gestational age and postconceptual age, ml/kg [89]

Срок гестации / Gestation	День жизни / Days after birth				
	1	2	3	4	5
Доношенный / Term	40–60	50–70	60–80	60–100	100–140
Недоношенный >1500 г / Preterm >1500 g	60–80	80–100	100–120	120–140	140–160
Недоношенный 1000–1500 г / Preterm 1000–1500 g	70–90	90–110	110–130	130–150	160–180
Недоношенный <1000 г / Preterm <1000 g	80–100	100–120	120–140	140–160	160–180
Переходная фаза / Transition phase: 140–170					
Фаза стабилизации / Stabilization phase: 140–160					

3.1.3. Гемодинамическая поддержка

Для устранения гиповолемии у доношенных новорожденных с СШ в первый час терапии **рекомендуется** использовать натрий хлорид (код АТХ В05ХА) — 0,9 % раствор или электролитные растворы в комбинации (код АТХ В05ХА30) в максимальном объеме 60 мл/кг — болюсное введение по 10–20 мл/кг за 5–10 мин [33, 64, 120, 149].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Причина гиповолемии при сепсисе — экстравазация жидкости на фоне синдрома капиллярной утечки, перераспределение при вазодилатации, недостаточное поступление на фоне кишечной недостаточности или неадекватного потребления. Инфузионная терапия производится для быстрого восстановления оптимальной перфузии тканей и соответствующего гестационному возрасту артериального давления [64].

Целевыми точками первого часа противошоковой терапии являются: восстановление физиологического неврологического статуса, появление пульса на периферических артериях, время капиллярного наполнения <3 с, частота сердечных сокращений и среднее артериальное давление в пределах возрастных референсных значений, диурез более 1 мл/кг × час, снижение концентрации лактата, разница между преддуктальной и постдуктальной $SpO_2 < 5\%$, $ScVO_2 > 70\%$, $SVCflow > 40$ мл/кг × мин, $CI > 3,3$ л/мин × м² [64, 126]. При отсутствии возможности измерения СВ клиническим проявлением перегрузки жидкостью, указывающим на необходимость ее ограничения, являются прогрессирование дыхательной недостаточности, увеличение потребности в кислороде, появление влажных хрипов при аускультации легких, наличие изменений в паренхиме легких при УЗИ и/или гепатомегалии [87, 184].

- У новорожденных с очень низкой массой тела **рекомендуется** не превышать объем волемиической нагрузки в первый час терапии СШ более 30 мл/кг (болюсное введение по 10 мл/кг за 20 мин), а у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) — 20 мл/кг (болюсное введение по 10 мл/кг за 30 мин) [33, 64, 120, 149].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Быстрое введение значительных объемов жидкости у недоношенных новорожденных может привести к развитию внутрижелудочкового кровоизлияния, в то время как продолжительная гипоперфузия головного мозга при несвоевременно восполненном объеме циркулирующей жидкости является фактором риска перивентрикулярной лейкомаляции [33, 64, 120, 124, 149].

- Новорожденному с сепсисом при синдроме малого СВ с целью коррекции гемодинамических нарушений **рекомендуется** назначение кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С) [36, 90, 185].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий. Получены данные, свидетельствующие что допамин (в дозе 5–20 мкг/кг × мин) (код АТХ С01СА04) и эпинефрин (в дозе 0,1–0,4 мкг/кг × мин) (код АТХ С01СА24) обладают одинаковой эффективностью и позволяют достичь стабилизации состояния в первый час терапии СШ [36, 185].

Дозы лекарственных препаратов для гемодинамической поддержки представлены в табл. 13.

- Новорожденным с рефрактерным СШ с целью повышения чувствительности рецепторов к катехоламинам **рекомендуется** назначение кортикостероидов системного действия (код АТХ Н02) — дексаметазона (по 0,5 мг/кг каждые 2–6 ч) (код АТХ Н02АВ02) или гидрокортизона (по 1–2 мг/кг каждые 6 ч) (код АТХ С05АА01) [8, 12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Высокий риск абсолютной надпочечниковой недостаточности имеют дети с флуидмантной пурпурой, синдромом Уотерхауса–Фридериксена, при раннее проведенной терапии кортикостероидами системного действия (код АТХ Н02), а также при наличии хронической патологии эндокринной системы. Однако следует учитывать, что показания к назначению кортикостероидов системного действия (код АТХ Н02) при СШ у детей крайне противоречивы, поскольку их применение может стать причиной увеличения летальности [28, 175]. При отсутствии подтвержденной абсолютной надпочечниковой недостаточности гидрокортизон (код АТХ С05АА01) в стресс-дозе необходимо назначать только при рефрактерном СШ [43].

3.1.4. Респираторная поддержка

- Оксигенотерапию у новорожденных с сепсисом **рекомендуется** использовать в качестве метода респираторной поддержки первой линии на этапе первичной стабилизации состояния и как поддерживающую терапию при респираторном дистрессе легкой степени [64, 184].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий. Проведение оксигенотерапии оправдано при наличии острой гипоксии смешанного генеза на этапе первичной стабилизации состояния и как метод устранения гипоксемии легкой и средней степени тяжести у пациентов с респираторным дистрессом легкой степени [64, 185]. Проведение оксигенотерапии возможно с помощью самых различных устройств, наиболее эффективными из которых являются назальные канюли для подачи кислорода при искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с постоянным положительным давлением (СРАР).

Показания: 1) гипоксемия ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст., $SpO_2 < 93\%$ на фоне дыхания атмосферным воздухом); 2) анемия тяжелой степени; 3) синдром малого сердечного выброса (при отсутствии явлений кардиогенного шока).

Таблица 13. Инотропные и вазопрессорные препараты, используемые в неонатологии [90]**Table 13.** Inotropic and vasopressor drugs used in neonatology [90]

Препарат / Drug	Стартовая доза, мкг/кг × мин / Starting dose, µg/kg/min	Диапазон доз, мкг/кг × мин / Dose range, µg/kg/min	Титрование, 5–15 мин / Titration, 5–15 min	Отмена, 5–15 мин / Cancelling, 5–15 min	Побочные эффекты / Adverse effects
Добутамин, код АТХ С01СА07 / Dobutamine, code АТС С01СА07	2,5–5,0	2,5–10,0	2,5–5,0	2,5–5,0	1. Тахикардия / Tachycardia 2. Избегать применения при обструкции выносящих трактов желудочков / Avoid in cardiac outflow tract obstructions
Допамин, код АТХ С01СА04 / Dopamine, code АТС С01СА04	2,0–10,0	2,0–20,0	2,5–5,0	1,0	1. Тахикардия / Tachycardia 2. Увеличение нагрузки на оба желудочка за счет повышения системного и легочного сосудистого сопротивления / Aggravates stress to both ventricles due to increased afterload 3. При использовании в дозе 10 мкг/кг × мин может стать причиной право-левого шунтирования крови на уровне артериального протока / At ≥ 10 µg/kg/min, may cause right to left ductal shunt 4. Уменьшение эффективности при длительном применении / Reduced efficacy with long-term use
Эпинефрин, код С01СА24 АТХ / Epinephrine, code АТС С01СА24	0,02–0,05	0,005–0,2	0,02–0,05	0,02–0,05	1. Гипергликемия / Hyperglycemia 2. Гиперлактатемия / Hyperlactatemia 3. Тахикардия / Tachycardia 4. Может увеличивать потребление кислорода миокардом / May increase myocardial oxidative stress 5. Избегать применения при обструкции выносящих трактов желудочков / Avoid in cardiac outflow tract obstructions
Норэпинефрин, код АТХ С01СА03 / Norepinephrine, code АТС С01СА03	0,01–0,04	0,04–1,0	0,02–0,04	0,02–0,04	1. Тахикардия / Tachycardia 2. Ухудшение перфузии тканей из-за вазоконстрикции / Deterioration of tissue perfusion due to vasoconstriction

Противопоказания: 1) угнетение сознания до уровня комы; 2) прогрессирующая артериальная гипотензия; 3) септический шок; 4) отношение $PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.; 5) декомпенсированный ацидоз любого генеза ($pH < 7,25$); 6) декомпенсированный респираторный алкалоз

Стартовые параметры оксигенотерапии с использованием назальных канюль высокого потока: температура кислородно-воздушной смеси 34–37 °С; FiO_2 — 0,4–0,6 для поддержания SpO_2 — 92–95 %; скорость потока — 1 л/кг.

При прогрессировании дыхательной недостаточности следует увеличить скорость потока до 2 л/кг. В качестве последнего резерва возможно увеличение FiO_2 . При отсутствии эффекта и дальнейшем прогрессировании острого

респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) следует использовать неинвазивную или инвазивную ИВЛ.

- Новорожденному с сепсисом, СШ и ОРДС тяжелой степени **рекомендуется** проведение инвазивной ИВЛ с целью устранения имеющихся нарушений газообмена [62, 178].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий. Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, свидетельствующие о необходимости обязательной интубации трахеи и проведения ИВЛ и их

эффективности, несомненно, что наличие жидкостно-резистентного СШ является абсолютным показанием для проведения инвазивной респираторной поддержки. Это связано с тем, что у данной категории пациентов имеется высокий риск прогрессирования ОРДС и синдрома полиорганной недостаточности на фоне гипоксии, высокой интенсивности метаболизма, лактат-ацидоза и перегрузки жидкостью, негативные эффекты которых могут быть нивелированы на фоне агрессивной респираторной поддержки [64, 184]. Следует отметить и то, что данные рентгенологического исследования, подтверждающие наличие ОРДС, очень часто «отстают» от клинической картины прогрессирования патологического процесса, что может стать причиной позднего перевода на ИВЛ, когда неблагоприятное течение ОРДС будет уже практически необратимым [64].

Показания для интубации и инвазивной ИВЛ:

- 1) септический шок;
 - 2) расстройства сознания на фоне прогрессирования гипоксемии (эквивалентом этого может быть выраженное беспокойство);
 - 3) цианоз и выраженный гипергидроз кожи;
 - 4) стонущее дыхание;
 - 5) выраженное тахипноэ (>70/мин), ослабление дыхательных шумов при аускультации легких;
 - 6) выраженная гипоксемия (PaO₂ <60 мм рт. ст.);
 - 7) выраженная гиперкапния (PaCO₂ >60 мм рт. ст.);
 - 8) декомпенсированный респираторный алкалоз (PaCO₂ <25 мм рт. ст.);
 - 9) снижение PvO₂ менее 30 мм рт. ст.;
 - 10) снижение SvO₂ менее 60 %.
- В качестве препаратов выбора для седации и анальгезии во время интубации трахеи у новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** использовать мидазолам (код АТХ N05CD08) и фентанил (код АТХ N01AH01). Фентанил (код АТХ N01AH01) следует вводить небольшими болюсами в дозе 1–2 мкг/кг в течение 60 с [64]. Применения анксиолитиков (код АТХ 05B),

снотворных и седативных средств длительного действия (код АТХ 05С) с выраженным кардиодепрессивным эффектом следует избегать [64, 98, 122, 169].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Индукция анестезии для интубации трахеи у новорожденных с СШ очень часто сопряжена с артериальной гипотензией, нестабильностью гемодинамики и развитием отека легких на фоне систоло-диастолической дисфункции миокарда, поэтому предпочтительнее использовать короткодействующие лекарственные средства — фентанил (код АТХ N01AH01), мидазолам (код АТХ N05CD08). Для предотвращения гемодинамических нарушений перед индукцией анестезии оправдано назначение кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ C01C). Для анальгезии лучше всего использовать фентанил (код АТХ N01AH01), особенно у детей младшего возраста, поскольку он оказывает минимальное влияние на гемодинамический статус пациента [64, 98, 122, 161, 169].

Дозы препаратов, используемых для премедикации перед интубацией трахеи, представлены в табл. 14.

- У новорожденных с СШ, нуждающихся в ИВЛ, **рекомендуется** использовать объем вдоха, соответствующий нижней границе возрастных референтных значений — 5–8 мл/кг в зависимости от основного заболевания и комплайенса дыхательной системы [171].
- Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий. При проведении инвазивной ИВЛ у новорожденных с сепсисом и СШ следует избегать использования дыхательных объемов, превышающих верхнюю границу возрастных референтных показателей, поскольку это может стать причиной вторичного повреждения легких, гипервентиляции, гипокапнии, системного вазоспазма и гемодинамических нарушений, клинико-лабораторным проявлением которых будет артериальная гипотензия и прогрессирующий лактат-ацидоз [171].

Таблица 14. Препараты, используемые для премедикации с целью интубации трахеи [122]

Table 14. Premedication for nonemergent neonatal intubation [122]

Препарат / Drug	Доза для внутривенного введения / Intravenous dose	Начало действия, мин / Onset, min	Продолжительность действия, мин / Duration, min	Побочные эффекты / Adverse effects
Фентанил, код АТХ C01CA03 / Fentanyl, code ATC C01CA03	1–4 мкг/кг [33]	Немедленно / Immediately	30–60	Артериальная гипотензия, апноэ, ригидность грудной клетки / Arterial hypotension, apnea, chest wall rigidity
Мидазолам, код АТХ N05CD08 / Midazolam, code ATCN05CD08	0,05–0,1 мг/кг	1–5	20–30	Апноэ, артериальная гипотензия / Apnea, Arterial hypotension
Рокурония бромид, код АТХ M03AC09 / Rocuronium bromide, code ATC M03AC09	0,5–1,2 мг/кг	1–2	20–30 м	Бронхоспазм, увеличение сопротивления в малом круге кровообращения / Bronchospasm, increased pulmonary vascular resistance

- У новорожденных с СШ и тяжелым ОРДС **рекомендуется** пошаговое увеличение уровня РЕЕР до 10 см H₂O под контролем показателей гемодинамики и оксигенации [171].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Использование положительного давления в конце выдоха позволяет увеличить среднее давление в дыхательных путях, расправить коллабированные альвеолы и улучшить оксигенацию без увеличения содержания кислорода во вдыхаемой смеси. В настоящее время нет ни одного исследования, рекомендующего абсолютный показатель величины положительного давления в конце выдоха у детей с ОРДС. В качестве стартовой величины целесообразно использовать уровень 6 см H₂O у пациентов с последующим подбором оптимального уровня, исходя из степени выраженности гипоксемии [10, 69, 163, 164, 166].

- При проведении ИВЛ у новорожденных с сепсисом и СШ целевые показатели SpO₂ **рекомендуется** поддерживать в диапазоне 92–95 %, а сатурации центральной венозной крови — в пределах 65–75 % [10, 70, 164, 166].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарий. При проведении ИВЛ у новорожденных с сепсисом, СШ и ОРДС следует стремиться достичь целевых показателей газового состава крови и оксигенации. При наличии у пациента ОРДС легкой и средней степени тяжести, когда используемая величина РЕЕР не превышает 10 см H₂O, показатели пульсоксиметрии и сатурации центральной венозной крови должны быть в пределах

референсных показателей, хотя в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, свидетельствующие, что улучшение оксигенации способствует более благоприятному исходу [70, 171].

В настоящее время недостаточно доказательств, позволяющих рекомендовать концепцию перmissive гипоксемии для рутинной клинической практики [70, 171]. Все стратегии респираторной поддержки должны быть направлены на обеспечение адекватной оксигенации тканей при минимизации фракции кислорода во вдыхаемой смеси и параметров инвазивной ИВЛ, поскольку долгосрочные неврологические исходы при использовании концепции перmissive гипоксемии в настоящее время не изучены и врачи должны четко оценивать все имеющиеся риски в конкретной клинической ситуации [70, 171].

- Использование концепции перmissive гиперкапнии у новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** при тяжелом течении ОРДС с целью минимизации вентилятор-ассоциированного повреждения легких [70, 171].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Применение концепции перmissive гиперкапнии в рутинной клинической практике является жизненно спасающей стратегией и направлено на минимизацию параметров инвазивной ИВЛ с целью предотвращения вентилятор-индуцированного повреждения легких, хотя однозначное мнение о ее эффективности и безопасности в настоящее время отсутствует, что особенно справедливо для недоношенных новорожденных [63, 69, 132, 166]. Стартовые параметры инвазивной ИВЛ в зависимости от основного заболевания представлены в табл. 15.

Таблица 15. Стартовые параметры инвазивной ИВЛ в зависимости от основного заболевания [13]

Table 15. Initial parameters of invasive control mechanical ventilation depending on the underlying disease [13]

Особенности состояния пациента / Features of the patient's condition	Стартовые параметры ИВЛ / Starting parameters of CMV	Целевые показатели газового состава крови / Targets blood gas composition
Недоношенный новорожденный, первые семь дней жизни / Premature newborn, first seven days of life	PIP = 12–20 см H ₂ O / cm H ₂ O PEEP = 5–6 см H ₂ O / cm H ₂ O f = 40–60/мин / per min t _{insp} = 0,3–0,35 с / s V _t = 4–6 мл/кг / ml/kg	pH = 7,25–7,35 pO ₂ = 40–60 мм рт. ст. / mm Hg pCO ₂ = 45–55 мм рт. ст. / mm Hg Избегать снижения pCO ₂ <35 мм рт. ст. / Avoid reducing pCO ₂ <35 mm Hg! SaO ₂ = 91–95 %
Недоношенный новорожденный, более семи дней жизни / Premature newborn, more than seven days of life	t _{insp} = 0,35–0,45 с / s V _t = 6–7 мл/кг / ml/kg	pH = 7,25–7,35 pCO ₂ = 50–70 мм рт. ст. / mm Hg
Синдром аспирации мекония без легочной гипертензии / Meconium aspiration syndrome without pulmonary hypertension	PIP = 15–25 см H ₂ O / cm H ₂ O PEEP = 4–6 см H ₂ O / cm H ₂ O f = 40–60/мин / 40–60 per min t _{insp} = 0,4–0,5 с / s V _t = 4–6 мл/кг / ml/kg	pH = 7,3–7,4 pO ₂ = 60–80 мм рт. ст. / mm Hg pCO ₂ = 40–50 мм рт. ст. / mm Hg SaO ₂ = 92–96 %
Персистирующая легочная гипертензия / Persistent pulmonary hypertension	PIP = 15–25 см H ₂ O / cm H ₂ O PEEP = 5–8 см H ₂ O / cm H ₂ O f = 40–60/мин / per min t _{insp} = 0,35–0,45 с / s V _t = 4–6 мл/кг / ml/kg	pH = 7,3–7,4 pO ₂ = 60–80 мм рт. ст. / mm Hg pCO ₂ = 40–50 мм рт. ст. / mm Hg SaO ₂ = 94–98 %

- Применение оксида азота у новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** при наличии стойкой рефрактерной гипоксемии и легочной гипертензии. Рутинное применение **не рекомендуется** [55, 72, 179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Применение оксида азота у новорожденных с сепсисом и СШ неоправданно, поскольку при сепсисе отсутствует первичное поражение легочной артерии с развитием легочной гипертензии. Однако достаточно часто сепсис возникает у недоношенных новорожденных, детей с врожденными пороками сердца и бронхолегочной дисплазией, у которых применение ингаляций оксида азота может быть оправдано с целью устранения вторичной легочной гипертензии. Применение ингаляций оксида азота целесообразно только у детей с доказанной легочной гипертензией, наличием тяжелой дисфункции правого желудочка и высоком риске развития бронхолегочной дисплазии [55, 72, 179].

3.1.5. Нутритивная поддержка

Нутритивная поддержка у новорожденных с сепсисом и СШ является неотъемлемой составляющей интенсивной терапии наравне с антимикробной терапией, инфузионной, респираторной поддержкой и т. д.

- Расчет потребности в энергетических субстратах у новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** осуществлять, исходя из фазы патологического процесса [111, 116].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. В острую фазу заболевания (критическое состояние) дотация энергетических субстратов должна обеспечивать их потребность в состоянии покоя. В фазу стабилизации их количество постепенно увеличивается и достигает двух потребностей и более в фазу выздоровления для обеспечения роста и развития ребенка [104, 110].

- У новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** раннее энтеральное питание [94, 132].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Рандомизированные клинические исследования, посвященные вопросам питания у новорожденных с сепсисом и СШ, в настоящее время отсутствуют, однако имеется достаточно много работ, свидетельствующих, что раннее энтеральное питание у новорожденных, особенно недоношенных с низкой и экстремально низкой массой тела, обладает рядом преимуществ, к которым относятся уменьшение вероятности развития сепсиса и длительности лечения в ОРИТ и стационаре [94, 131].

- Сцеженное грудное молоко **рекомендуется** как оптимальный способ нутритивной поддержки у новорожденных с сепсисом СШ при отсутствии противопоказаний [65, 104, 187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Раннее введение грудного молока позволяет сократить продолжительность парентерального питания (ПП) у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ с задержкой роста при позднем сепсисе, что может существенно повлиять на неонатальные исходы [104, 187]. Грудное молоко вводится через зонд назогастральный/орогастральный каждые 3 ч [65]. При отсутствии материнского молока его можно заменить пастеризованным молоком из банка грудного молока или детскими смесями. На начальном этапе объем энтерального питания (ЭП) составляет 20–35 мл/кг × сут с постепенным расширением до 120 мл/кг × сут. На полное ЭП желательнее перейти к 12–13-м суткам [65].

- У новорожденных с сепсисом и СШ ЭП **рекомендуется** проводить даже на фоне постоянной инфузии кардиотонических лекарственных средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С) при условии стабильных показателей гемодинамики и отсутствии риска ишемии желудочно-кишечного тракта на фоне системной гиперперфузии [115, 138, 183].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Существуют данные, свидетельствующие о том, что у детей с СШ, получавших кардиотоническую терапию, имеется возможность проведения ЭП без увеличения побочных эффектов или желудочно-кишечных осложнений [183]. Применение грудного молока, как компонента нутритивной поддержки у новорожденных с сепсисом способствует уменьшению доз кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С) и продолжительности гемодинамической поддержки [115]. Следует отметить, что раннее ЭП при использовании высоких доз кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С), всегда сопряжено с ишемией кишечника и развитием некротического энтероколита [138].

- На начальном этапе лечения сепсиса и СШ у новорожденных **рекомендуется** трофическое ЭП с постепенным его увеличением до полного объема [88, 138, 168, 181].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Трофическое питание направлено на поддержание физиологического состояния кишечника [181]. Его цель — предотвращение атрофии слизистой оболочки и поддержание моторики. Трофическое питание постоянно стимулирует кишечник и снижает риск бактериальной транслокации, что особенно важно при сепсисе. Поэтапный подход к расширению ЭП сокращает время, необходимое для достижения целей лечения, и уменьшает риск развития ишемии кишечника [88, 102, 138, 168, 181].

- У новорожденных с сепсисом и СШ ПП с целью дотации необходимых энергетических субстратов **рекомендуется** во всех случаях, когда адекватное ЭП невозможно [54, 88, 168].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. По этому вопросу нутритивной поддержки исследования у новорожденных с сепсисом и СШ отсутствуют. ПП следует назначать, когда ЭП невозможно или противопоказано. Время инициации ПП должны быть индивидуализировано. При проведении ПП следует сохранить энтеральное введение молока, даже если усваиваемый объем минимален, поскольку раннее ЭП грудным молоком может уменьшить выраженность атрофии слизистой оболочки кишечника и предотвратить бактериальную транслокацию, сократить продолжительность ПП [54, 88, 168]. Парентеральное питание проводится растворами для ПП (код АТХ В05ВА) в случае невозможности дотации необходимого для гестационного возраста уровня потребности в белках, жирах, углеводах, электролитах и объема жидкости путем ЭП. Для ПП используют: аминокислоты (код АТХ В05ВА01), жировые эмульсии (код АТХ В05ВА02), углеводы (код АТХ В05ВА03), растворы электролитов (код АТХ В05ХА) и препараты кальция (код АТХ А12АА).

- Рутинное измерение остаточного объема желудка у новорожденных с сепсисом и СШ **не рекомендуется** [176].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Рандомизированные клинические исследования, оценивающие необходимость измерения остаточного объема желудка у новорожденных с сепсисом и СШ, в настоящее время отсутствуют. Есть всего лишь одно аналогичное исследование у детей старшего возраста, где авторы полагают, что данная манипуляция не является обязательной, поскольку не оказывает существенного влияния на частоту аспирации, тошноты и рвоты [176]. На основании нашего клинического опыта мы считаем, что при стабильном состоянии новорожденного и отсутствии явных клинических признаков дисфункции ЖКТ измерение остаточного объема желудка перед каждым кормлением неоправданно.

- Применение жировых эмульсий (код АТХ В05ВА02) у новорожденных с сепсисом **рекомендуется** на фоне стабилизации состояния, регрессирования СШ и приемлемых показателей гемодинамики на фоне минимальной кардиотропной поддержки [110, 116, 187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. В настоящее время недостаточно данных, чтобы однозначно утверждать о безопасности и эффективности применения жировых эмульсий (код АТХ В05ВА02) у новорожденных с сепсисом и СШ, однако

необходимость их применения на фоне стабилизации состояния и в фазу выздоровления не вызывает сомнений, поскольку это обеспечивает организм ребенка необходимыми энергетическими ресурсами, является залогом его развития, выздоровления и благоприятного исхода в отдаленном периоде [110, 116, 187].

3.1.6. Экстра- и интракорпоральная терапия

Основными методами экстракорпоральной терапии у новорожденных с сепсисом и СШ являются заместительная почечная терапия (ЗПТ): перитонеальный диализ, продленные [(продленный вено-венозный гемодиализ (ПВВГД)) / гемофильтрация (ПВВГФ) / гемодиализация (ПВВГДФ)] и сорбционные методы экстракорпоральной гемокоррекции, плазмообмен/плазмаферез.

Применение этих методов позволяет достичь стабилизации состояния пациента путем нормализации показателей гомеостаза, коррекции водно-электролитных нарушений и снижения концентрации эндотоксинов и цитокинов (в большей степени сорбционные методики), запускающих и поддерживающих цепь реакций септического каскада. Точкой приложения таких методов экстракорпоральной гемокоррекции, как гемоперфузия с использованием антицитокиновых сорбентов, гемоперфузия с полимиксином и селективная сорбция липополисахаридов (ЛПС-сорбция), а также мультимодальных устройств являются элементы каскада септических реакций.

- Применение ЗПТ у новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** при наличии гипергидратации или риске ее развития, рефрактерной к консервативной терапии [35, 53, 57, 71, 196].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарий. Более 50 % детей с СШ имеют тяжелое острое почечное повреждение, из которых 21,6 % требуется ЗПТ [54, 196]. Диализ можно использовать при наличии почечных и внепочечных показаний для улучшения результатов лечения [9, 30, 128, 194]. К ним относятся стойкая олигурия, перегрузка жидкостью, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, гиперлактатемия, гипераммониемия [47, 57]. Проведение ЗПТ во многих случаях позволяет не только скорректировать водный статус, но и устранить гиперкалиемию, а также декомпенсированный метаболический ацидоз, рефрактерные к консервативной терапии. Большинство клинических рекомендаций по лечению сепсиса и СШ у детей содержат данные, подтверждающие эффективность ЗПТ при наличии показаний к диализу [9, 130, 183]. В рекомендациях по лечению неонатального сепсиса в настоящее время отсутствуют указания на проведение ЗПТ, что в первую очередь связано с относительно редким применением методов эфферентной терапии в неонатологии и отсутствием больших рандомизированных исследований [195]. В доступной литературе имеется достаточно большое количество небольших исследований и описаний клинических случаев успешного применения

ЗПТ у новорожденных с сепсисом и СШ [30, 45, 139, 174, 198]. На основании анализа данных литературы, патофизиологических механизмов и нашего клинического опыта мы рекомендуем рассмотреть возможность применения ЗПТ при сепсисе и СШ у новорожденных.

Выбор метода ЗПТ у новорожденных с сепсисом и СШ зависит от технической возможности проведения диализа и от наличия/отсутствия противопоказаний к определенному методу [24, 30, 37, 45, 93, 139, 174, 195, 198].

Большинство протоколов по лечению сепсиса и СШ у взрослых содержат рекомендации по применению различных модификаций гемодиализа и гемофильтрации (интерметирующие и продленные/продолжительные), перитонеальный диализ (ПД) при лечении острого почечного повреждения (ОПП), ассоциированного с сепсисом, у взрослых применяется крайне редко. В то же время в детской практике, чем меньше вес пациента, тем чаще используется перитонеальный диализ, хотя с развитием технологий и появлением не только универсальных машин, но при наличии специальных аппаратов для проведения ПВВГДФ/ПВВГД у детей с весом менее 10 кг гемодиализные технологии используются все чаще [37, 57, 93, 196]. В неонатальной практике выбор метода ЗПТ в первую очередь зависит от технической возможности использования методики у конкретного пациента и наличия противопоказаний — трудности, а зачастую невозможности обеспечить сосудистый доступ, необходимый для поддержания работы экстракорпорального контура при ПВВГДФ/ПВВГФ/ПВВГД у детей с массой тела менее 1,5–2 кг [25]. То же самое касается различных режимов диализа, которые в данной возрастной группе определяются в первую очередь размерами тела и сосудов и, следовательно, технической возможностью обеспечения ЗПТ в установленном режиме [196].

- Использование плазмообмена, плазмафереза и обменного переливания крови при сепсисе и СШ у новорожденных **не рекомендуется** [106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Все доступные источники указывают на недостаточное количество данных для рекомендации плазмообмена, плазмафереза и обменного переливания крови при сепсисе и СШ у пациентов всех возрастных групп, в том числе новорожденных. Обменное переливание крови ассоциировано с тромбоцитопенией и увеличением смертности у новорожденных с сепсисом и СШ [106].

- У новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** рассмотреть возможность применения ЛПС-сорбции и антицитокиновых сорбентов [42, 128].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Современные руководства для пациентов других возрастных групп не содержат рекомендаций за или против применения сорбционных методов лечения, что

во многом связано с недостаточным количеством исследований, а также с разнородностью сорбентов и отсутствием больших исследований, сравнивающих сорбенты, обладающие разными свойствами [42, 128, 129]. Использование гемоперфузии с полимиксином у недоношенных детей с ранним неонатальным сепсисом и СШ способствует более раннему улучшению гемодинамического и респираторного статуса и снижению смертности по сравнению с поздним сепсисом новорожденных, при этом авторы подчеркивают, что максимально раннее начало операции гемоперфузии с полимиксином от момента диагностики СШ может улучшить прогноз [128]. Учитывая данные других авторов, а также собственный клинический опыт, мы считаем возможным рекомендовать применение сорбционных технологий при развитии СШ у новорожденного [10, 146].

3.1.7. Дополнительные методы терапии

- Рутинное назначение кортикостероидов системного действия (код АТХ H02) при СШ у новорожденных **не рекомендуется**. Назначение дексаметазона (по 0,5 мг/кг каждые 2–6 ч) (код АТХ H02AB02) или гидрокортизона (по 1–2 мг/кг каждые 6 ч) (код АТХ C05AA01) оправданно только при рефрактерном СШ и наличии клинико-лабораторных признаков недостаточности надпочечников [8, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Недавние рекомендации по диагностике и лечению СШ у детей и новорожденных не содержат показаний для назначения кортикостероидов, однако некоторые исследования выявили незначительные преимущества гидрокортизона при лечении СШ у пациентов, нуждающихся в высоких дозах кардиотонических лекарственных средств [8, 43].

- Применение инсулинов короткого действия и их аналогов для инъекционного введения (код АТХ A10AB01) рекомендуется с целью поддержания целевого уровня глюкозы в крови на уровне 7,8 ммоль/л и ниже. Абсолютным показанием является уровень глюкозы в крови более 10 ммоль/л [184].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Многочисленными исследованиями доказано, что гипергликемия связана с плохими исходами, однако клинической эффективности контроля уровня глюкозы у детей в низком целевом диапазоне не установлено [184].

- **Рекомендуется** отказаться от переливания эритроцитсодержащих компонентов крови у гемодинамически стабильных новорожденных с сепсисом и СШ, если концентрация гемоглобина в крови составляет более 100 г/л [6, 177].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования и метаанализы, посвященные трансфузии эритроцитов у новорожденных с сепсисом и СШ. Имеются международные рекомендации по гемотрансфузии, где эксперты указывают, что трансфузия эритроцитосодержащих компонентов крови у гемодинамически стабильных пациентов с сепсисом не оправдана, если концентрация гемоглобина превышает 70 г/л [6, 177].

У новорожденных с СШ, нуждающихся в инвазивной ИВЛ и медикаментозной поддержке гемодинамики, трансфузия донорских эритроцитосодержащих компонентов крови показана, если концентрация гемоглобина ниже 120 г/л [148].

- **Рекомендуется** отказаться от профилактической трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) у новорожденных с сепсисом и нарушениями свертываемости крови без кровотечения [123].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарий. Имеются международные рекомендации по трансфузии СЗП и концентрата тромбоцитов у детей в критическом состоянии, авторы которых считают, что трансфузия СЗП у детей с сепсисом не показана при отсутствии геморрагического синдрома, если уровень МНО менее 1,5 [123]. Обсервационные исследования у тяжелобольных детей показали, что переливание СЗП ассоциировано с худшими клиническими исходами [6].

- У новорожденных с сепсисом, СШ и/или ДВС-синдромом без признаков кровотечения трансфузия концентрата тромбоцитов **рекомендуется** при количестве тромбоцитов в крови $<25 \times 10^9/\text{л}$. При продолжающемся кровотечении трансфузия концентрата тромбоцитов **рекомендуется** при количестве тромбоцитов в крови менее $50 \times 10^9/\text{л}$ [60, 147].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий. Продемонстрирована связь между переливанием тромбоцитов недоношенным новорожденным и неблагоприятными исходами лечения: увеличение частоты сепсиса, некротического энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний, более длительное пребывание в ОРИТ, прогрессирование ПОД, увеличение летальности [147]. Имеются данные, свидетельствующие, что у новорожденных в критическом состоянии с сепсисом, СШ и/или ДВС-синдромом трансфузия концентрата тромбоцитов при отсутствии кровотечения может быть оправдана только когда их количество меньше $25 \times 10^9/\text{л}$ [60]. При СШ и кровотечении трансфузия концентрата тромбоцитов показана, когда их количество меньше $50 \times 10^9/\text{л}$ [60, 147].

- У новорожденных с сепсисом и СШ на ранних стадиях заболевания с целью уменьшения риска летального исхода **рекомендуется** внутривенное введение иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA] (код АТХ J06BA02) [34, 69, 121, 135].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий. Внутривенное введение иммуноглобулинов (код АТХ J06B) пациентам с сепсисом позволяет снизить смертность и длительность лечения в стационаре. Препараты, обогащенные IgM, были более эффективными, хотя данная терапия и не оказала значительного эффекта на уровень летальности при неонатальном сепсисе [135]. Аналогичные данные были получены Е.С. Dinleyici и соавт. [69] которые установили, что показатели смертности были значительно ниже у пациентов, получавших лечение иммуноглобулином (код АТХ J06B), обогащенным IgM, по сравнению с контрольной группой. При оценке эффективности терапии только в неонатальных исследованиях установлено значительное преимущество длительного лечения — более 3 дней [69]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что продленное назначение (в течение 7 дней) IgG и IgM у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении, у которых диагностирован сепсис, является безопасным и эффективным методом лечения и может рассматриваться как адъювантная терапия [34, 121].

3.2. Хирургическое лечение

Санация/дренирование очага(ов) инфекции **рекомендуется** в максимально короткие сроки после диагностики сепсиса [2, 14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарий. Необходимо проведение диагностического поиска для установления очага инфекции. При необходимости следует прибегнуть к консультации профильных специалистов (например, хирурга, инфекциониста) для определения приоритетности и способов вмешательств, необходимых для достижения контроля над источниками инфекции. Контроль источника инфекции определяется как комплекс мероприятий, направленный на санацию/дренирование очага(ов) инфекции, что предотвращает прогрессирование инфекционного процесса. Эти мероприятия могут включать дренирование абсцесса, эмпиемы, удаление инфицированных внутрисосудистых устройств и т.д. Проведение мероприятий по контролю источников инфекции необходимо осуществлять в максимально сжатые сроки после начального восстановления гемодинамики, в идеале — не позднее 6–12 ч после постановки диагноза. Важность контроля источников инфекции у детей была показана при абсцессах кожи и глубоких тканей, а также при некротическом энтероколите [14].

3.3. Иное лечение

Не применимо.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение новорожденных с сепсисом проводится с учетом степени тяжести и особенностей течения основного заболевания, на фоне которого развился неонатальный сепсис.

Целью реабилитации новорожденных с сепсисом является восстановление и сохранение здоровья.

Основные задачи реабилитации новорожденных с сепсисом:

- 1) предупреждение или уменьшение степени выраженности нарушений функций органов и систем организма;
- 2) предупреждение или уменьшение степени ограничений жизнедеятельности и прогрессирования заболевания и развития осложнений;
- 3) предупреждение и коррекция эмоционально-психологических расстройств;
- 4) снижение тяжести инвалидизирующих последствий заболевания, адаптация к повседневным бытовым физическим нагрузкам.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Эффективных специфических методов профилактики сепсиса у новорожденных в настоящее время не существует.

Единственным и наиболее эффективным методом предотвращения раннего неонатального сепсиса является лечение острых и хронических инфекций урогенитального тракта матери как до, так и во время беременности.

С целью профилактики позднего неонатального сепсиса рекомендуется строгое соблюдение всех санитарно-эпидемических норм и правил для медицинской организации и ОРИТ, оказывающих помощь новорожденным детям.

- Для снижения риска развития позднего неонатального сепсиса и уменьшения продолжительности парентерального питания всем недоношенным новорожденным с экстремально низкой массой тела **рекоменду-**

ется раннее начало энтерального питания грудным молоком [58].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарий. Грудное вскармливание способствует уменьшению длительности ПП и ассоциировано с уменьшением вероятности развития позднего неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [58].

Диспансеризация новорожденных с сепсисом

Диспансерное наблюдение представляет собой обследование новорожденных, перенесших сепсис, страдающих какими-либо осложнениями или последствиями этого заболевания, перешедшими в хронические заболевания, или функциональные расстройства, проводимое с определенной периодичностью в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, их профилактики и осуществления медицинской реабилитации указанных лиц и в порядке, установленном соответствующими приказами.

Диспансерное наблюдение за новорожденными, перенесшими сепсис, осуществляют медицинские работники медицинской организации или структурного подразделения иной организации, осуществляющей медицинскую деятельность, где ребенок получает первичную медико-санитарную помощь.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Медицинская помощь новорожденным с сепсисом и СШ, направленная на первичную стабилизацию состояния, должна осуществляться на всех этапах, начиная с родильного дома и заканчивая специализированным стационаром III уровня.

Показания для госпитализации в стационар

Все новорожденные с подтвержденным сепсисом или подозрением на него нуждаются в экстренной госпитализации в специализированный стационар III уровня, имеющий возможности для экстренной диагностики очага инфекции и лечения различной патологии. СШ является абсолютным показанием для госпитализации.

Новорожденного, находящегося в стационаре, не располагая такимими возможностями, следует в максимально короткие сроки перевести в медицинскую организацию, где есть все современные технологии, используемые для лечения сепсиса, в том числе санации очага инфекции.

Медицинская эвакуация новорожденных с сепсисом и СШ в медицинскую организацию, имеющую возможность оказания необходимой специализированной медицинской помощи, осуществляется силами специализированных выездных бригад скорой медицинской помощи, осуществляется силами специализированных выездных бригад скорой медицинской помощи, или

выездных экстренных консультативных бригад скорой медицинской помощи. В каждом регионе рекомендуется разработать региональные правила экстренного перевода и протокол маршрутизации новорожденных с сепсисом и СШ с учетом имеющихся особенностей.

Новорожденный с явными признаками сепсиса или подозрением на него должен быть обязательно переведен в ОРИТ.

При оказании помощи новорожденному в ОРИТ взрослого многопрофильного стационара оправданно проведение телемедицинских консультаций со специалистами национальных медицинских исследовательских центров. При необходимости следует рассмотреть возможность проведения очной консультации на месте с выполнением необходимых диагностических и терапевтических вмешательств сотрудниками национальных медицинских исследовательских центров.

Показания для перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии

В связи с тем, что при сепсисе новорожденных всегда имеет место органная дисфункция, все пациенты с подозрением на сепсис должны быть госпитализированы в ОРИТ, что позволяет снизить внутрибольничную летальность.

Показания к переводу пациента из отделения реанимации и интенсивной терапии

После стабилизации состояния, нормализации гемодинамических показателей и устранения угрозы для жизни показан максимально ранний перевод новорожденного в специализированное педиатрическое отделение, имеющее опыт лечения данной категории пациентов.

Показания к выписке из стационара

Выписка пациента из стационара осуществляется после нормализации всех клинико-лабораторных показателей и отрицательных результатах бактериологического исследования из всех стерильных биологических локусов.

Алгоритм принятия тактического решения о необходимости терапевтических мероприятий при сепсисе новорожденных представлен на рисунке.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Не применимо

8. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Критерии оценки качества медицинской помощи приведены в табл. 16.

9. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Сепсис новорожденных — одно из самых тяжелых заболеваний периода новорожденности, причины которого весьма многочисленны. Чаще всего сепсис развивается вследствие внутриутробного инфицирования плода, хотя у малышей, родившихся до срока и нуждающихся в длительном лечении в отделении интенсивной терапии, инфекция может присоединиться и в более поздние сроки.

О сепсисе говорят в случае, если у новорожденного отмечаются признаки тяжелого течения инфекции с вовлечением в патологический процесс самых разных систем органов, при этом чаще всего первыми симптомами сепсиса являются стонущее дыхание, выраженная бледность, желтушность, серый или синюшный колорит кожи, отказ от груди и чрезмерная вялость ребенка.

Наиболее высокий риск тяжелого течения сепсиса характерен для недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела.

Если диагностирован сепсис, вашему малышу, вероятнее всего, потребуется длительное лечение в отделении интенсивной терапии, где ему будут назначены лекарственные препараты, воздействующие на возбудителя инфекции и позволяющие устранить имеющиеся нарушения в функции органов.

В тяжелых случаях может потребоваться проведение ИВЛ, когда в трахею ребенка будет вставлена специальная трубка, к которой будет подключен аппарат ИВЛ.

При отсутствии проблем со стороны ЖКТ ребенок сможет получать сцеженное грудное молоко через специальную трубочку (зонд), вставленную в желудок, поэтому маме ребенка очень важно сохранить грудное молоко как можно дольше, поскольку это самое главное и нужное, чем мама может помочь своему малышу.

Если же это будет невозможно, тогда все питание и витамины малыш будет получать в виде лекарственных растворов, которые будут вводиться внутривенно.

До недавнего времени риск летального исхода при развитии сепсиса новорожденных был крайне высок, сегодня у врачей неонатологов и неонатальных реаниматологов появился мощнейший арсенал оборудования и лекарственных препаратов, позволяющий спасать даже самых безнадежных пациентов, однако прогноз при этом заболевании даже с учетом достижений современной неонатологии остается крайне серьезным.

После стабилизации состояния в отделении интенсивной терапии может потребоваться длительное лечение и реабилитация как в стационаре, так и в ближайшие месяцы после выписки домой.

Очень важно понимать, что сепсис — крайне серьезное заболевание, которое нельзя вылечить за один день, оно может протекать с периодами улучшения и ухудшения состояния, поэтому крайне важно запастись терпением и выдержкой, сохранять спокойствие, любовь к своему ребенку, веру в его выздоровление и доверие к врачам, которые приложат все усилия для восстановления здоровья своего маленького пациента.

Помните, что ваше настроение напрямую отражается на состоянии вашего малыша!

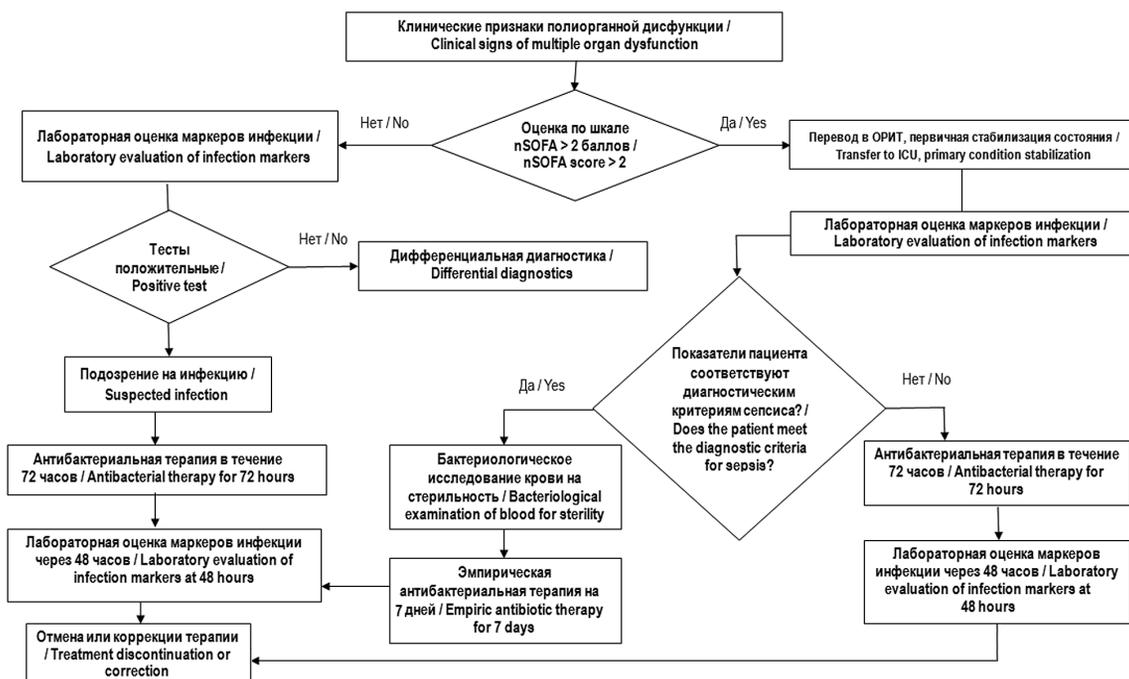


Рисунок. Алгоритм принятия тактического решения
Figure. Tactical decision-making algorithm

Таблица 16. Критерии оценки качества медицинской помощи

Table 16. Criteria for assessing the quality of medical care

Критерий оценки / Evaluation criterion	Выполнение / Implementation
1. Выполнен визуальный терапевтический осмотр / Visual therapeutic examination was performed	Да / Yes Нет / No
2. Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность / Microbiological (culture) blood sterility test was performed	Да / Yes Нет / No
3. Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый, исследование уровня С-реактивного белка / Complete (clinical) blood count was performed, C-reactive protein level was studied	Да / Yes Нет / No
4. Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) / Coagulogram performed (indicative hemostasis study)	Да / Yes Нет / No
5. Выполнено исследование кислотно-основного состояния и газов крови, уровня молочной кислоты в венозной крови / A study of the acid-base state and blood gases, the level of lactic acid in the venous blood was performed	Да / Yes Нет / No
6. Выполнена эхокардиография / Echocardiography performed	Да / Yes Нет / No
7. Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) / Abdominal ultrasound (complex)	Да / Yes Нет / No
8. Выполнены рентгенография легких и обзорная рентгенография органов брюшной полости / Pulmonary X-ray and abdominal X-ray were performed	Да / Yes Нет / No
9. Выполнена нейросонография / Neurosonography performed	Да / Yes Нет / No
10. Назначена антимикробная терапия / Antimicrobial therapy prescribed	Да / Yes Нет / No
11. Проведена инфузионная терапия при септическом шоке в стартовом объеме не менее 30 мл/кг массы тела / Infusion therapy was performed for septic shock in a starting volume of at least 30 ml/kg of body weight	Да / Yes Нет / No
12. Назначены кардиотонические средства, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С) при отсутствии эффекта от инфузионной терапии / Cardiotonic agents were prescribed, except for cardiac glycosides (ATC code S01S) in the absence of effect from infusion therapy	Да / Yes Нет / No
13. Начата неинвазивная искусственная вентиляция легких у новорожденных с кислородозависимостью / Non-invasive mechanical ventilation started in oxygen-dependent newborns	Да / Yes Нет / No
14. Начата инвазивная искусственная вентиляция легких при отсутствии эффекта от неинвазивной респираторной поддержки / Invasive mechanical ventilation started in the absence of effect from non-invasive respiratory support	Да / Yes Нет / No

10. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных, законах и нормативных документах Российской Федерации²⁻¹⁰.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций стали публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных PubMed, EMBASE и MEDLINE, Scopus, Web of Science, eLibrary, clinicaltrials.gov, электронные библиотеки, клинические рекомендации, размещенные на ресурсах The National Institute for Health and Care Excellence, The European Association of Perinatal Medicine, The European Society for Pediatric Research, The European Foundation for the Care of Newborn Infants, The European Society for Neonatology. Глубина поиска составила 20 лет.

В процессе подготовки клинических рекомендаций были сформулированы ключевые вопросы по формуле PICOH:

- P (population) — популяция пациентов и характеристика заболевания (новорожденные с сепсисом и СШ);
- I (interventions) — вмешательства (мероприятия интенсивной терапии);
- P (professionals) — целевая аудитория клинических рекомендаций (врачи анестезиологи-реаниматологи, врачи-неонатологи, врачи-педиатры, врачи-хирурги, врачи-инфекционисты);
- O (outcomes) — ожидаемые исходы, которые могут быть улучшены (исходы пациентов, показатели системы здравоохранения, эпидемиологические показатели и др.);
- H (health care setting) — место оказания медицинской помощи (амбулатория, стационар, ОРИТ).

² Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. № 909н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «анестезиология и реаниматология».

⁴ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 1 ноября 2004 г. № 179 «Об утверждении порядка оказания скорой медицинской помощи» (с изменениями от 2 августа 2010 г., 15 марта 2011 г.).

⁵ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 г. № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «трансфузиология».

⁶ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 921н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология».

⁷ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

⁸ Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения), версия 2019.

⁹ Номенклатура медицинских услуг (приказ Минздрава России от 13 октября 2017 г. № 804н).

¹⁰ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2023 г. (Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р).

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации (диагностических, профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) с расшифровкой и шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) представлены в табл. 17–19.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в ее валидности. Методологическое изучение базировалось на вопросах, сфокусированных на тех особенностях дизайна исследований, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

Для минимизации потенциальных ошибок субъективного характера каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Экономический анализ: анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия также была направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения родителей новорожденного с сепсисом/СШ.

Таблица 17. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 17. Scale for assessing levels of evidence (LE) for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД / LE	Расшифровка / Description
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа / Systematic reviews of studies controlled by reference method or systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа / Individual studies with reference control or individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design except randomized clinical trials using meta-analysis
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования / Studies without consistent control by the reference method or studies with a reference method that is not independent of the study method or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая / Non-comparative studies, case report
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов / There is only a rationale for the mechanism of action or expert opinion

Таблица 18. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 18. Scale of assessment of the levels of reliability of evidence (LE) for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, therapeutic, rehabilitation interventions)

УДД / LE	Расшифровка / Description
1	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с применением метаанализа / Systematic review of randomized controlled trials (RCTs) using meta-analysis
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа / Selected RCTs and systematic reviews of studies of any design except RCTs using meta-analysis
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования / Non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль» / Non-comparative studies, case report or case series, case-control studies
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов / There is only justification for the mechanism of action of the intervention (non-clinical studies) or expert opinion

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались, и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих рекомендациях представлены для дискуссии в предварительной версии. Обновленная версия для широкого обсуждения была размещена на сайте Российского общества неонатологов (РОН)¹¹ для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1) врачи анестезиологи-реаниматологи;
- 2) врачи-неонатологи;
- 3) врачи-педиатры;
- 4) врачи-хирурги;
- 5) врачи-инфекционисты;
- 6) врачи — клинические фармакологи.

¹¹ Режим доступа www.neonatology.pro, <https://portalcr.minzdrav.gov.ru/> Дата обращения 06.11.2024.

Таблица 19. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 19. Scale for assessing the level of persuasiveness of recommendations (LR) for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР / LR	Расшифровка / Description
A	Сильная рекомендация [все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными] / Strong recommendation [all efficacy criteria (outcomes) considered are important, all studies are of high or satisfactory methodological quality, their conclusions on outcomes of interest are consistent]
B	Условная рекомендация [не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными] / Conditional recommendation [not all efficacy criteria (outcomes) considered are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality and/or their conclusions on outcomes of interest are not consistent]
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества [все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными]) / Weak recommendation [lack of evidence of appropriate quality (all efficacy criteria considered (outcomes) are unimportant, all studies are of poor methodological quality and their conclusions on outcomes of interest are not consistent)]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сепсис новорожденных — глобальная проблема здравоохранения всех стран мира, существующая на протяжении многих десятилетий, несмотря на появление новых лекарственных препаратов и методов терапии, что свидетельствует об отсутствии однозначного решения, которое может быть найдено только при использовании мультидисциплинарного подхода, своевременного и обоснованного использования всех ресурсов, начиная с широкого применения методов профилактики, оптимальной организации лечебного процесса и устранения факторов риска развития неблагоприятного исхода заболевания, включая социальные и ятрогенные.

Представленный проект клинических рекомендаций является первой попыткой обобщения и всестороннего анализа имеющихся данных по профилактике, диагностике и лечению неонатального сепсиса, который может помочь врачу-клиницисту принять оптимальное обоснованное решение о методах лечения конкретного пациента с учетом его индивидуальных особенностей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., Пшениснов К.В. Предикторы инфекций раннего неонатального периода (обзор литературы) // Педиатр. 2023. Т. 14, № 6. С. 79–87. EDN: WVG DYB doi: 10.17816/PED626896
2. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сепсис новорожденных. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2018. 176 с.
3. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегио-

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ADDITIONAL INFO

Competing interests. The authors declare that he has no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

нальной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 19, № 2. С. 84–114. EDN: VJUOQG doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114

4. Гомелла Т.Л., Зяль Ф.Г., Каннингем М.Д. Неонатология. Москва: Лаборатория знаний, 2015. 1572 с.

5. Дехнич А.В., Кузьменков А.Ю., Попов Д.А., и др. Алгоритм выбора препаратов для таргетной антимикробной терапии на

- основе результатов молекулярно-биологических исследований положительных культур крови // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2023. Т. 20, № 2. С. 96–107. EDN: ZWEZUV doi: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-96-107
6. Жибурт Е.Б. Детская трансфузиология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 344 с.
7. Иванов Д.О., Александрова Е.М., Арутюнян Т.Г. Руководство по перинатологии. В 2-х т. 2-е изд. / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2019. 2528 с.
8. Крючко Д.С., Карпова А.Л., Пруткин М.Е., и др. Диагностика и лечение шока у новорожденных детей. Клинические рекомендации. Москва: Российское общество неонатологов, 2019.
9. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 11, № 2. С. 241–292. EDN: UDVCKO doi: 10.17816/psaic969
10. Макулова А.И., Топоркова А.О., Холоднова Н.В., и др. Гемосорбция у новорожденного с ранним неонатальным сепсисом (клинический случай) // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 4. С. 72–77. doi: 10.33029/2308-2402-2024-12-1-72-77
11. Миронов П.И., Александрович Ю.С., Идрисова Р.Г., и др. Определение показаний к переходу к ограничительной тактике инфузионной терапии у критически больных недоношенных в раннем неонатальном периоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2024. Т. 21, № 2. С. 39–45. EDN: EVITJK doi: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-39-45
12. Неонатология / под ред. Н.П. Шабалова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 752 с.
13. Неонатология. Клинические рекомендации / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева, Д.С. Крючко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
14. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. Т. 2 / под ред. Н.Н. Володина, Д.Н. Дегтярева. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023.
15. Никитина И.В., Герасимова А.В., Иванова Л.А., и др. Инфекции, ассоциированные с оказанием медицинской помощи, у критически больных недоношенных новорожденных: эпидемиология, клиническая картина и диагностика в современных условиях // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 3. С. 7–17. EDN: IKCMFJ doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-3-7-17
16. Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. Быстрая синдромная диагностика бактериемии — результаты первого опыта // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023. Т. 25, № 3. С. 304–310. EDN: FJQVUT doi: 10.36488/смас.2023.3.304-310
17. Попов Д.А., Вострикова Т.Ю., Рогова Т.В., и др. Колонизация слизистых оболочек «проблемной» микрофлорой и этиология послеоперационных инфекционных осложнений у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Т. 24, № 2. С. 139–146. EDN: BNTILR doi: 10.36488/смас.2022.2.139-146
18. Попов Д.А., Надточей Е.А., Вострикова Т.Ю., Овсенко С.Т. Ускоренные методы идентификации положительных гемокультур с применением MALDI-TOF масс-спектрометрии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016. Т. 18, № 4. С. 296–307. EDN: XDYONR
19. Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н., и др. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекоменда-
- ции для лечебно-профилактических учреждений Москвы // Consilium Medicum. 2017. Т. 19, № 7–1. С. 15–51. EDN: ZCQPID
20. Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
21. Строкова С.О., Никитина И.В., Донников А.Е. Малассезиа-ассоциированные инфекции у новорожденных: перспективы молекулярно-генетических методов диагностики // Клиническая дерматология и венерология. 2023. Т. 22, № 4. С. 392–398. EDN: SSXGXW doi: 10.17116/klinderma202322041392
22. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21, № 2. С. 147–159. EDN: QDARVM doi: 10.36488/смас.2019.2.147-159
23. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В., и др. Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, № 5. С. 176–182. EDN: LKMIHK doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-176-182
24. Чугунова О.Л., Иванов Д.О., Козлова Е.М., и др. Острое повреждение почек у новорожденных (проект клинических рекомендаций от 29.04.2019) // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 68–81. EDN: XBMBEV
25. Щербак С., Вологжани Д., Голот А., и др. Иммунология сепсиса // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5, № 4. С. 18–39. doi: 10.56871/UTJ.2023.88.52.002
26. 2024 Nelson's pediatric antimicrobial therapy. 30th edit. / J.S. Bradley, J.D. Nelson, editors. American Academy of Pediatrics, 2024. doi: 10.1542/9781610026970
27. Al-Matary A., Al Sulaiman M., Al-Otaiby S., et al. Association between the timing of antibiotics administration and outcome of neonatal sepsis // J Infect Public Health. 2022. Vol. 15, N 6. P. 643–647. doi: 10.1016/j.jiph.2022.05.004
28. Altit G., Vigny-Pau M., Barrington K., et al. Corticosteroid therapy in neonatal septic shock-do we prevent death? // Am J Perinatol. 2018. Vol. 35, N 2. P. 146–151. doi: 10.1055/s-0037-1606188
29. Anugu N.R., Khan S. Comparing the diagnostic accuracy of procalcitonin and c-reactive protein in neonatal sepsis: A systematic review // Cureus. 2021. Vol. 13, N 11. ID e19485. doi: 10.7759/cureus.19485
30. Askenazi D., Ingram D., White S., et al. Smaller circuits for smaller patients: improving renal support therapy with Aquadex™ // Pediatr Nephrol. 2016. Vol. 31, N 5. P. 853–860. doi: 10.1007/s00467-015-3259-3
31. Attia Hussein Mahmoud H., Parekh R., Dhandibhotla S., et al. Insight into neonatal sepsis: An overview // Cureus. 2023. Vol. 15, N 9. ID e45530. doi: 10.7759/cureus.45530
32. Bai L., Gong P., Jia X., et al. 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. Vol. 23, N 1. ID 334. doi: 10.1186/s12887-023-04094-y
33. Bakshi S., Koerner T., Knee A., et al. Effect of fluid bolus on clinical outcomes in very low birth weight infants // J Pediatr Pharmacol Ther. 2020. Vol. 25, N 5. P. 437–444. doi: 10.5863/1551-6776-25.5.437
34. Bancalari A., Muñoz T., Martínez P. Prolonged intravenous immunoglobulin treatment in very low birth weight infants with late onset sepsis // J Neonatal Perinatal Med. 2020. Vol. 13, N 3. P. 381–386. doi: 10.3233/NPM-190259

35. Banigan M.A., Keim G., Traynor D., et al. Association of continuous kidney replacement therapy timing and mortality in critically ill children // *Pediatr Nephrol*. 2024. Vol. 39, N 7. P. 2217–2226. doi: 10.1007/s00467-024-06320-w
36. Baske K., Saini S.S., Dutta S., Sundaram V. Epinephrine versus dopamine in neonatal septic shock: a double-blind randomized controlled trial // *Eur J Pediatr*. 2018. Vol. 177, N 9. P. 1335–1342. doi: 10.1007/s00431-018-3195-x
37. Battista J., De Luca D., Eleni Dit Trolli S., et al. CARPEDIEM® for continuous kidney replacement therapy in neonates and small infants: a French multicenter retrospective study // *Pediatr Nephrol*. 2023. Vol. 38, N 8. P. 2827–2837. doi: 10.1007/s00467-022-05871-0
38. Beck C., Gallagher K., Taylor L.A., et al. Chorioamnionitis and risk for maternal and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Obstet Gynecol*. 2021. Vol. 137, N 6. P. 1007–1022. doi: 10.1097/AOG.000000000000437
39. Bedetti L., Lugli L., Marrozzini L., et al. Safety and success of lumbar puncture in young infants: a prospective observational study // *Front Pediatr*. 2021. Vol. 9. ID 692652. doi: 10.3389/fped.2021.692652
40. Bedetti L., Miselli F., Minotti C., et al. Lumbar puncture and meningitis in infants with proven early- or late-onset sepsis: an Italian prospective multicenter observational study // *Microorganisms*. 2023. Vol. 11, N 6. ID 1546. doi: 10.3390/microorganisms11061546
41. Boscarino G., Romano R., Iotti C., et al. An overview of antibiotic therapy for early- and late-onset neonatal sepsis: current strategies and future prospects // *Antibiotics (Basel)*. 2024. Vol. 13, N 3. ID 250. doi: 10.3390/antibiotics13030250
42. Bottari G., Guzzo I., Marano M., et al. Hemoperfusion with Cyto-sorb in pediatric patients with septic shock: A retrospective observational study // *Int J Artif Organs*. 2020. Vol. 43, N 9. P. 587–593. doi: 10.1177/0391398820902469
43. Broersen L.H.A., Pereira A.M., Jørgensen J.O.L., Dekkers O.M. Adrenal Insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab*. 2015. Vol. 100, N 6. P. 2171–2180. doi: 10.1210/jc.2015-1218
44. Bundy L.M., Rajnik M., Noor A. Neonatal meningitis. StatPearls [Internet]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532264/>
45. Cai C., Qiu G., Hong W., et al. Clinical effect and safety of continuous renal replacement therapy in the treatment of neonatal sepsis-related acute kidney injury // *BMC Nephrol*. 2020. Vol. 21, N 1. ID 286. doi: 10.1186/s12882-020-01945-z
46. Celik I.H., Hanna M., Canpolat F.E., Pammi M. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future // *Pediatr Res*. 2022. Vol. 91, N 2. P. 337–350. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z
47. Ceschia G., Parolin M., Longo G., et al. Expanding the spectrum of extracorporeal strategies in small infants with hyperammonemia // *Blood Purif*. 2023. Vol. 52, N 9–10. P. 729–736. doi: 10.1159/000533486
48. Chaudhry S., Haroon F., Irfan Waheed K.A., et al. Blood lactate levels and lactate clearance as predictors of mortality in neonatal sepsis // *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2022. Vol. 34, N 3. P. 438–441. doi: 10.55519/JAMC-03-9087
49. Chen I.-T., Chen C.-C., Huang H.-C., Kuo K.-C. Malassezia furfur emergence and candidemia trends in a neonatal intensive care unit during 10 years: the experience of fluconazole prophylaxis in a single hospital // *Adv Neonatal Care*. 2020. Vol. 20, N 1. P. E3–E8. doi: 10.1097/ANC.0000000000000640
50. Chen J., Yasrebinia S., Ghaedi A., et al. Meta-analysis of the role of neutrophil to lymphocyte ratio in neonatal sepsis // *BMC Infect Dis*. 2023. Vol. 23, N 1. ID 837. doi: 10.1186/s12879-023-08800-0
51. Cheng E., George A.A., Bansal S.K., et al. Neonatal hypocalcemia: common, uncommon, and rare etiologies // *Neoreviews*. 2023. Vol. 24, N 4. P. e217–e228. doi: 10.1542/neo.24-4-e217
52. Chiesa C., Pacifico L., Mancuso G., Panero A. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge // *Infection*. 1998. Vol. 26, N 4. P. 236–241. doi: 10.1007/BF02962371
53. Chirico V., Lacquaniti A., Tripodi F., et al. Acute kidney injury in neonatal intensive care unit: epidemiology, diagnosis and risk factors // *J Clin Med*. 2024. Vol. 13, N 12. ID 3446. doi: 10.3390/jcm13123446
54. Conti M.G., Angelidou A., Diray-Arce J., et al. Immunometabolic approaches to prevent, detect, and treat neonatal sepsis // *Pediatr Res*. 2020. Vol. 87, N 2. P. 399–405. doi: 10.1038/s41390-019-0647-6
55. Cookson M.W., Kinsella J.P. Inhaled nitric oxide in neonatal pulmonary hypertension // *Clin Perinatol*. 2024. Vol. 51, N 1. P. 95–111. doi: 10.1016/j.clp.2023.11.001
56. Cortese F., Scicchitano P., Gesualdo M., et al. Early and late infections in newborns: where do we stand? a review // *Pediatr Neonatol*. 2016. Vol. 57, N 4. P. 265–273. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.09.007
57. Cortina G., Daverio M., Demirkol D., et al. Continuous renal replacement therapy in neonates and children: what does the pediatrician need to know? An overview from the Critical Care Nephrology Section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) // *Eur J Pediatr*. 2024. Vol. 183, N 2. P. 529–541. doi: 10.1007/s00431-023-05318-0
58. Coyne R., Hughes W., Purtill H., et al. influence of an early human milk diet on the duration of parenteral nutrition and incidence of late-onset sepsis in very low birthweight (VLBW) infants: a systematic review // *Breastfeed Med*. 2024. Vol. 19, N 6. P. 425–434. doi: 10.1089/bfm.2023.0290
59. Crellen T., Turner P., Pol S., et al. Transmission dynamics and control of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates in a developing country // *eLife*. 2019. Vol. 8. ID e50468. doi: 10.7554/eLife.50468
60. Curley A., Stanworth S.J., Willoughby K., et al. PlaNeT2 MATISSE Collaborators. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates // *N Engl J Med*. 2019. Vol. 380, N 3. P. 242–251. doi: 10.1056/NEJMoa1807320
61. Daaboul D., Osman M., Kassem I.I., et al. Neonatal sepsis due to NDM-1 and VIM-2 co-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Morocco // *J Antimicrob Chemother*. 2024. Vol. 79, N 7. P. 1614–1618. doi: 10.1093/jac/dkaf153
62. Dasgupta S., Jain S.K., Aly A.M. Neonatal hypotension, the role of hydrocortisone and other pharmacological agents in its management // *J Pediatr Child Care*. 2016. Vol. 2, N 1. ID 08. doi: 10.13188/2380-0534.1000014
63. Dassios T., Williams E.E., Kaltsogianni O., Greenough A. Permissive hypercapnia and oxygenation impairment in premature ventilated infants // *Respir Physiol Neurobiol*. 2023. Vol. 317. ID 104144. doi: 10.1016/j.resp.2023.104144
64. Davis A.L., Carcillo J.A., Aneja R.K., et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock // *Crit Care Med*. 2017. Vol. 45, N 6. P. 1061–1093. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425
65. de Sousa J.C.S., de Carvalho A.V.D., Monte de Prada L.C., et al. Nutritional factors associated with late-onset sepsis in very

- low birth weight newborns // *Nutrients*. 2021. Vol. 14, N 1. ID 196. doi: 10.3390/nu14010196
66. de Souza D.C., Machado F.R. Epidemiology of pediatric septic shock // *J PediatrIntensive Care*. 2019. Vol. 8, N 1. P. 3–10. doi: 10.1055/s-0038-1676634
67. Deutschman C.S., Tracey K.J. Sepsis: current dogma and new perspectives // *Immunity*. 2014. Vol. 40, N 4. P. 463–475. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.001
68. Dierix T.H., van Kaam A.H.L.C., de Meij T.G.J., et al. Umbilical cord blood culture in neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Pediatr Res*. 2022. Vol. 92, N 2. P. 362–372. doi: 10.1038/s41390-021-01792-0
69. Dinleyici E.C., Frey G., Kola E., et al. Clinical efficacy of IgM-enriched immunoglobulin as adjunctive therapy in neonatal and pediatric sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Front Pediatr*. 2023. Vol. 11. ID 1239014. doi: 10.3389/fped.2023.1239014
70. Emeriaud G., López-Fernández Y.M., Iyer N.P., et al. Second pediatric acute lung injury consensus conference (PALICC-2) group on behalf of the pediatric acute lung injury and sepsis investigators (PALISI) network. Executive summary of the Second International Guidelines for the diagnosis and management of pediatric acute respiratory distress syndrome (PALICC-2) // *Pediatr Crit Care Med*. 2023. Vol. 24, N 2. P. 143–168. doi: 10.1097/PCC.0000000000003147
71. Erkol Tuncer G.H., Ekim M., Okulu E., et al. Continuous renal replacement therapy in critically ill children: single-center experience // *Turk J Med Sci*. 2021. Vol. 51, N 1. P. 188–194. doi: 10.3906/sag-2006-227
72. Feng Z., Wu X., Xu X., et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in preterm infants ≤ 34 weeks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Front Pharmacol*. 2024. Vol. 14. ID 1268795. doi: 10.3389/fphar.2023.1268795
73. Fjalstad J.W., Stensvold H.J., Bergseng H., et al. Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants: a nationwide population-based study in Norway // *Pediatr Infect Dis J*. 2016. Vol. 35, N 1. P. 1–6. doi: 10.1097/INF.0000000000000906
74. Flannery D.D., Chiotos K., Gerber J.S., Puopolo K.M. Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management // *Pediatr Res*. 2022. Vol. 91, N 2. P. 380–391. doi: 10.1038/s41390-021-01745-7
75. Fleischmann C., Reichert F., Cassini A., et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Arch Dis Child*. 2021. Vol. 106, N 8. P. 745–752. doi: 10.1136/archdischild-2020-320217
76. 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. Vol. 108, N 1. P. 10–14. doi: 10.1136/archdischild-2021-323532
77. Fleiss N., Shabanova V., Murray T.S., et al. The diagnostic utility of obtaining two blood cultures for the diagnosis of early onset sepsis in neonates // *J Perinatol*. 2024. Vol. 44, N 5. P. 745–747. doi: 10.1038/s41372-024-01914-6
78. Fogliori L., Ellis S.J., Bielicki J.A., et al. Tackling antimicrobial resistance in neonatal sepsis // *Lancet Glob Health*. 2017. Vol. 5, N 11. P. e1066–e1068. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30362-5
79. Franco S., Rampersad D., Mesa D., Hammerschlag M.R. Treatment options for neonatal infections in the post-cefotaxime era // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022. Vol. 20, N 10. P. 1253–1259. doi: 10.1080/14787210.2022.2110069
80. Freedman S.B., Roosevelt G.E. Utility of anaerobic blood cultures in a pediatric emergency department // *Pediatr Emerg Care*. 2004. Vol. 20, N 7. P. 433–436. doi: 10.1097/01.pec.0000132215.57976.99
81. Funke A., Berner R., Traichel B., et al. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia // *Pediatrics*. 2000. Vol. 106, N 1. P. 45–51. doi: 10.1542/peds.106.1.45
82. Gialamprinou D., Kontovazainitis C.G., Pouliakis A., et al. Sepsis-induced coagulopathy in preterm neonates with Gram-positive sepsis presents with hypercoagulation and reduced platelet activation compared with healthy preterm neonates // *Res PractThrombHaemost*. 2023. Vol. 7, N 2. ID 100100. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100100
83. Glaser M.A., Hughes L.M., Jnah A., Newberry D. Neonatal sepsis: A review of pathophysiology and current management strategies // *Adv Neonatal Care*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 49–60. doi: 10.1097/ANC.0000000000000769
84. WHO. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva: World Health Organization, 2017.
85. Hernández G., Ospina-Tascón G.A., Damiani L.P., et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial // *JAMA*. 2019. Vol. 321, N 7. P. 654–664. doi: 10.1001/jama.2019.0071
86. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy // *Nat Rev Immunol*. 2013. Vol. 13, N 12. P. 862–874. doi: 10.1038/nri3552
87. Huang D., You C., Mai X., et al. Lung ultrasound-guided fluid resuscitation in neonatal septic shock: A randomized controlled trial // *Eur J Pediatr*. 2024. Vol. 183, N 3. P. 1255–1263. doi: 10.1007/s00431-023-05371-9
88. Imdad A., Rehman F., Davis E., et al. Effects of neonatal nutrition interventions on neonatal mortality and child health and development outcomes: A systematic review // *Campbell Syst Rev*. 2021. Vol. 17, N 1. ID e1141. doi: 10.1002/cl2.1141
89. Jochum F., Moltu S.J., Senterre T., et al. ESPGHAN/ESPER/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPER/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes // *Clin Nutr*. 2018. Vol. 37, N 6. P. 2344–2353. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.948
90. Joynt C., Cheung P.Y. Treating hypotension in preterm neonates with vasoactive medications // *Front Pediatr*. 2018. Vol. 6. ID 86. doi: 10.3389/fped.2018.00086
91. Kakaraskoska Boceska B., Vilken T., Xavier B.B., et al. Assessment of three antibiotic combination regimens against Gram-negative bacteria causing neonatal sepsis in low- and middle-income countries // *Nat Commun*. 2024. Vol. 15, N 1. ID 3947. doi: 10.1038/s41467-024-48296-z
92. Kasem S., Elhadidi A., Omar N., et al. Microbiological characteristics and resistance patterns in a neonatal intensive care unit: a retrospective surveillance study // *Cureus*. 2024. Vol. 16, N 3. ID e56027. doi: 10.7759/cureus.56027
93. Kedarnath M., Alexander E.C., Deep A. Safety and efficacy of continuous renal replacement therapy for children less than 10 kg using standard adult machines // *Eur J Pediatr*. 2023. Vol. 182, N 8. P. 3619–3629. doi: 10.1007/s00431-023-05007-y
94. Kirk A.H.P., Ong C., Wong J.J., et al. Nutritional intake in children with septic shock: a retrospective single-center study // *J Pediatr Intensive Care*. 2021. Vol. 13, N 1. P. 18–24. doi: 10.1055/s-0041-1736146
95. Korang S.K., Safi S., Nava C., et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. Vol. 5, N 5. ID CD013837. doi: 10.1002/14651858.CD013837
96. Krzyżaniak N., Pawłowska I., Bajorek B. The role of the clinical pharmacist in the NICU: a cross-sectional survey of Australian and

- Polish pharmacy practice // *Eur J Hosp Pharm*. 2018. Vol. 25, N e1. P. e7–e16. doi: 10.1136/ejpharm-2017-001432
97. Kumar K.R., Shah S.J., Fayad R.M., et al. Association between hypoglycemia and the occurrence of early onset sepsis in premature infants // *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2023. Vol. 12, N S-2. P. S28–S36. doi: 10.1093/jpids/piad067
98. Kumar P., Denson S.E., Mancuso T.J., et al. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate // *Pediatrics*. 2010. Vol. 125, N 3. P. 608–615. doi: 10.1542/peds.2009-2863
99. Kuzniewicz M.W., Puopolo K.M., Fischer A., et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis // *JAMA Pediatr*. 2017. Vol. 171, N 4. P. 365–371. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4678
100. Lee Y.Q., Ahmad Kamar A., Velayuthan R.D., et al. Clonal relatedness in the acquisition of intestinal carriage and transmission of multidrug resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* and its risk factors among preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) // *Pediatr Neonatol*. 2021. Vol. 62, N 2. P. 129–137. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.10.002
101. Li G., Bielicki J.A., Ahmed A.S.M.N.U., et al. Towards understanding global patterns of antimicrobial use and resistance in neonatal sepsis: insights from the NeoAMR network // *Arch Dis Child*. 2020. Vol. 105, N 1. P. 26–31. doi: 10.1136/archdischild-2019-316816
102. Liu Y., Chai Y., Rong Z., Chen Y. Prognostic value of ionized calcium levels in neonatal sepsis // *Ann Nutr Metab*. 2020. Vol. 76, N 3. P. 193–200. doi: 10.1159/000508685
103. Ma H., Xu J.W., Zhang Y.H., et al. Relevance and antimicrobial resistance profile of *Klebsiella pneumoniae* in neonatal sepsis // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2024. Vol. 37, N 1. ID 2327828. doi: 10.1080/14767058.2024.2327828
104. Manurung T.N., Wungu C.D., Utomo M.T. The role of breast milk on reducing the risk of neonatal sepsis in preterm and low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis // *Pharmacogn J*. 2022. Vol. 14, N 6s. P. 1067–1074. doi: 10.5530/pj.2022.14.211
105. Marks L., de Waal K., Ferguson J.K. Time to positive blood culture in early onset neonatal sepsis: A retrospective clinical study and review of the literature // *J Paediatr Child Health*. 2020. Vol. 56, N 9. P. 1371–1375. doi: 10.1111/jpc.14934
106. Mathias S., Balachander B., Bosco A., et al. The effect of exchange transfusion on mortality in neonatal sepsis: a meta-analysis // *Eur J Pediatr*. 2022. Vol. 181, N 1. P. 369–381. doi: 10.1007/s00431-021-04194-w
107. Matsushita F.Y., Krebs V.L.J., de Carvalho W.B. Association between fluid overload and mortality in newborns: a systematic review and meta-analysis // *Pediatr Nephrol*. 2022. Vol. 37, N 5. P. 983–992. doi: 10.1007/s00467-021-05281-8
108. McGovern M., Giannoni E., Kuester H., et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis // *Pediatr Res*. 2020. Vol. 88, N 1. P. 14–26. doi: 10.1038/s41390-020-0785-x
109. Meena R., Meena K.K., Athwani V., et al. Umbilical cord blood culture in diagnosis of early onset neonatal sepsis // *Indian J Pediatr*. 2020. Vol. 87, N 10. P. 793–797. doi: 10.1007/s12098-020-03345-5
110. Mehta N.M., Skillman H.E., Irving S.Y., et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: society of critical care medicine and American society for parenteral and enteral nutrition // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017. Vol. 41, N 5. P. 706–742. doi: 10.1177/0148607117711387
111. Menon K., Schlapbach L.J., Akech S., et al. Pediatric sepsis definition — a systematic review protocol by the pediatric sepsis definition taskforce // *Crit Care Explor*. 2020. Vol. 2, N 6. ID e0123. doi: 10.1097/CCE.0000000000000123
112. Milas G.-P., Karageorgiou V., Bellos I. Mean platelet volume and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy // *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022. Vol. 35, N 25. P. 5324–5336. doi: 10.1080/14767058.2021.1879039
113. Miller J.M., Binnicker M.J., Campbell S., et al. Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2024 update by the infectious diseases society of America (IDSA) and the American society for microbiology (ASM) // *Clin Infect Dis*. 2024. ID ciae104. doi: 10.1093/cid/ciae104
114. Minotti C., Di Caprio A., Facchini L., et al. Antimicrobial resistance pattern and empirical antibiotic treatments in neonatal sepsis: A retrospective, single-center, 12-year study // *Antibiotics (Basel)*. 2023. Vol. 12, N 10. ID 1488. doi: 10.3390/antibiotics12101488
115. Moliner-Calderón E., Verd S., Leiva A., et al. The role of human milk feeds on inotrope use in newborn infants with sepsis // *Front Pediatr*. 2023. Vol. 11. ID 1172799. doi: 10.3389/fped.2023.1172799
116. Moltu S.J., Bronsky J., Embleton N., et al. Nutritional management of the critically ill neonate // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021. Vol. 73, N 2. P. 274–289. doi: 10.1097/MPG.0000000000003076
117. Moss C.R. Fluid and electrolyte management in the neonate: potassium and phosphorus // *Neonatal Netw*. 2022. Vol. 41, N 4. P. 211–218. doi: 10.1891/NN-2021-0021
118. Moss C.R. Fluid and electrolyte management in the neonate: sodium and chloride // *Neonatal Netw*. 2022. Vol. 41, N 3. P. 137–144. doi: 10.1891/11-T-759
119. Mouzinho A., Rosenfeld C.R., Sánchez P.J., Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates // *Pediatrics*. 1994. Vol. 94, N 1. P. 76–82.
120. Munro M.J., Walker A.M., Barfield C.P. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow // *Pediatrics*. 2004. Vol. 114, N 6. P. 1591–1596. doi: 10.1542/peds.2004-1073
121. Nassir K.F., Al-Saddi Y.I., Abbas H.M., et al. Pentaglobin (immunoglobulin M-enriched immunoglobulin) as adjuvant therapy for premature and very low-birth-weight neonates with sepsis // *Indian J Pharmacol*. 2021. Vol. 53, N 5. P. 364–370. doi: 10.4103/ijp.ijp_881_20
122. Neches S.K., DeMartino C., Shay R. Pharmacologic adjuncts for neonatal tracheal intubation: The evidence behind premedication // *Neoreviews*. 2023. Vol. 24, N 12. ID e783–e796. doi: 10.1542/neo.24-12-e783
123. Nellis M.E., Karam O., Valentine S.L., et al. Executive summary of recommendations and expert consensus for plasma and platelet transfusion practice in critically ill children: from the transfusion and anemia expertise initiative-control/avoidance of bleeding (TAXI-CAB) // *Pediatr Crit Care Med*. 2022. Vol. 23, N 1. P. 34–51. doi: 10.1097/PCC.0000000000002851
124. Newman T.B., Puopolo K.M., Wi S., et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis // *Pediatrics*. 2010. Vol. 126, N 5. P. 903–909. doi: 10.1542/peds.2010-0935
125. Nguyen H.B., Jaehne A.K., Jayaprakash N., et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE // *Crit Care*. 2016. Vol. 20, N 1. ID 160. doi: 10.1186/s13054-016-1288-3
126. Ni B., Qin M., Zhao J., Guo Q. A glance at transient hyperammonemia of the newborn: Pathophysiology, diagnosis, and treatment: A review // *Medicine (Baltimore)*. 2022. Vol. 101, N 48. ID e31796. doi: 10.1097/MD.00000000000031796
127. NICE. Suspected sepsis: recognition, diagnosis and early management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2024.

- 128.** Nishizaki N., Hara T., Obinata K., et al. Clinical effects and outcomes after polymyxin b-immobilized fiber column direct hemoperfusion treatment for septic shock in preterm neonates // *Pediatr Crit Care Med*. 2020. Vol. 21, N 2. P. 156–163. doi: 10.1097/PCC.0000000000002132
- 129.** Nishizaki N., Shima T., Watanabe A., et al. Unsatisfactory short-term neurodevelopmental outcomes of preterm infants who received polymyxin b-immobilized fiber column-direct hemoperfusion for septic shock // *Tohoku J Exp Med*. 2021. Vol. 253, N 4. P. 275–281. doi: 10.1620/tjem.253.275
- 130.** O'Reilly H.D., Menon K. Sepsis in paediatrics // *BJA Educ*. 2021. Vol. 21, N 2. P. 51–58. doi: 10.1016/j.bjae.2020.09.004
- 131.** Ortiz-Reyes L., Patel J.J., Jiang X., et al. Early versus delayed enteral nutrition in mechanically ventilated patients with circulatory shock: a nested cohort analysis of an international multicenter, pragmatic clinical trial // *Crit Care*. 2022. Vol. 26, N 1. ID 192. doi: 10.1186/s13054-022-04067-0
- 132.** Ozawa Y., Miyake F., Isayama T. Efficacy and safety of permissive hypercapnia in preterm infants: A systematic review // *Pediatr Pulmonol*. 2022. Vol. 57, N 11. P. 2603–2613. doi: 10.1002/ppul.26108
- 133.** Pacifici G.M. Clinical pharmacology of tigecycline in children // *Ann Clin Pharmacol Toxicol*. 2021. Vol. 2, N 2. P. 33–38.
- 134.** Pacifici G.M. Clinical pharmacology of caspofungin in infants and children // *J Clin Pharmacol Ther*. 2020. Vol. 1, N 1. P. 23–31.
- 135.** Pan B., Sun P., Pei R., et al. Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis // *J Transl Med*. 2023. Vol. 21, N 1. ID 765. doi: 10.1186/s12967-023-04592-8
- 136.** Pana Z.D., Roilides E., Warris A., et al. Epidemiology of invasive fungal disease in children // *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017. Vol. 6, N S1. P. S3–S11. doi: 10.1093/jpids/pix046
- 137.** Parvathi K.S.L., Soma S.K., Thanda P. Incidence of glucose level abnormalities in neonatal sepsis and its association with mortality // *Int J Contemp Pediatr*. 2020. Vol. 7, N 12. P. 2280–2284. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20205005
- 138.** Patel J.J., Lopez-Delgado J.C., Stoppe C., McClave S.A. Enteral nutrition in septic shock: a call for a paradigm shift // *Curr Opin Crit Care*. 2024. Vol. 30, N 2. P. 165–171. doi: 10.1097/MCC.0000000000001134
- 139.** Peruzzi L., Bonaudo R., Amore A., et al. Neonatal sepsis with multi-organ failure and treated with a new dialysis device specifically designed for newborns // *Case Rep Nephrol Urol*. 2014. Vol. 4, N 2. P. 113–119. doi: 10.1159/000363691
- 140.** Poggi C., Dani C. New antimicrobials for the treatment of neonatal sepsis caused by multi-drug-resistant bacteria: A systematic review // *antibiotics (Basel)*. 2023. Vol. 12, N 6. ID 956. doi: 10.3390/antibiotics12060956
- 141.** Poggi C., Lucenteforte E., Petri D., et al. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Pediatr*. 2022. Vol. 176, N 8. P. 750–758. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1647
- 142.** Pugnali F., De Rose D.U., Kipfmüller F., et al. Assessment of hemodynamic dysfunction in septic newborns by functional echocardiography: a systematic review // *Pediatr Res*. 2024. Vol. 95, N 6. P. 1422–1431. doi: 10.1038/s41390-024-03045-2
- 143.** Que C., Chen H., Qiu H., Zhong H. Analysis of differences in neonatal sepsis caused by *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli* // *Clin Lab*. 2024. Vol. 70, N 7. ID 231233. doi: 10.7754/Clin.Lab.2024.231233
- 144.** Rallis D., Giapros V., Serbis A., et al. Fighting antimicrobial resistance in neonatal intensive care units: rational use of antibiotics in neonatal sepsis // *Antibiotics (Basel)*. 2023. Vol. 12, N 3. ID 508. doi: 10.3390/antibiotics12030508
- 145.** Rees C.A., Lim J., Westbrook A.L., et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries // *BMJ Paediatr Open*. 2023. Vol. 7, N 1. ID e001627. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001627
- 146.** Rey S., Kulabukhov V.M., Popov A., et al. Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial // *Shock*. 2023. Vol. 60, N 1. P. 155. doi: 10.1097/SHK.0000000000002194
- 147.** Ribeiro H.S., Assunção A., Vieira R.J., et al. Platelet transfusions in preterm infants: current concepts and controversies — a systematic review and meta-analysis // *Eur J Pediatr*. 2023. Vol. 182, N 8. P. 3433–3443. doi: 10.1007/s00431-023-05031-y
- 148.** Roseff S.D., Luban N.L., Manno C.S. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion // *Transfusion*. 2002. Vol. 42, N 11. P. 1398–413. doi: 10.1046/j.1537-2995.2002.00208.x
- 149.** Russell M.J., Kanthimathinathan H.K. Is there an optimum duration of fluid bolus in pediatric septic shock? A critical appraisal of fluid bolus over 15–20 versus 5–10 minutes each in the first hour of resuscitation in children with septic shock: a randomized controlled trial» by Sankar et al. (*Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: e435–e445) // *Pediatr Crit Care Med*. 2018. Vol. 19, N 4. P. 369–371. doi: 10.1097/PCC.0000000000001459
- 150.** Russell N.J., Stöhr W., Plakkal N., et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS) // *PLoS Med*. 2023. Vol. 20, N 6. ID e1004179. doi: 10.1371/journal.pmed.1004179
- 151.** Sáez-Llorens X., Macias M., Maiya P., et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age // *Antimicrob Agents Chemother*. 2009. Vol. 53, N 3. P. 869–875. doi: 10.1128/AAC.00868-08
- 152.** Sakai A.M., Iensue T.N.A.N., Pereira K.O., et al. Colonization by multidrug-resistant microorganisms of hospitalized newborns and their mothers in the neonatal unit context // *J Infect Dev Ctries*. 2020. Vol. 14, N 7. P. 765–771. doi: 10.3855/jidc.12091
- 153.** Sands K., Spiller O.B., Thomson K., et al. Early-onset neonatal sepsis in low- and middle-income countries: current challenges and future opportunities // *Infect Drug Resist*. 2022. Vol. 15. P. 933–946. doi: 10.2147/IDR.S294156
- 154.** Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens // *Biomed Res Int*. 2016. Vol. 2016. ID 2475067. doi: 10.1155/2016/2475067
- 155.** Schelonka R.L., Chai M.K., Yoder B.A., et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens // *J Pediatr*. 1996. Vol. 129, N 2. P. 275–278. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70254-8
- 156.** Schlapbach L.J., Kisson N. Defining pediatric sepsis // *JAMA Pediatr*. 2018. Vol. 172, N 4. P. 312–314. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208
- 157.** Schmatz M., Srinivasan L., Grundmeier R.W., et al. Surviving sepsis in a referral neonatal intensive care unit: association between time to antibiotic administration and in-hospital outcomes // *J Pediatr*. 2020. Vol. 217. P. 59–65.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.023
- 158.** Schulman J., Dimand R.J., Lee H.C., et al. Neonatal intensive care unit antibiotic use // *Pediatrics*. 2015. Vol. 135, N 5. P. 826–833. doi: 10.1542/peds.2014-3409
- 159.** Segar J.L., Jetton J.G. Fluid and electrolyte management in the neonate and what can go wrong // *Curr Opin Pediatr*. 2024. Vol. 36, N 2. P. 198–203. doi: 10.1097/MOP.0000000000001308

- 160.** Segar J.L. A physiological approach to fluid and electrolyte management of the preterm infant: Review // *J Neonatal Perinatal Med.* 2020. Vol. 13, N 1. P. 11–19. doi: 10.3233/NPM-190309
- 161.** Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J., et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA.* 2016. Vol. 315, N 8. P. 762–774. doi: 10.1001/jama.2016.0288
- 162.** Seyoum K., Sahiledengle B., Kene C., et al. Determinants of neonatal sepsis among neonates admitted to neonatal intensive care units in Ethiopian hospitals: A systematic review and meta-analysis // *Heliyon.* 2023. Vol. 9, N 9. ID e20336. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20336
- 163.** Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA.* 2016. Vol. 315, N 8. P. 775–787. doi: 10.1001/jama.2016.0289
- 164.** Schulzke S.M., Stoecklin B. Update on ventilatory management of extremely preterm infants—a neonatal intensive care unit perspective // *Paediatr Anaesth.* 2022. Vol. 32, N 2. P. 363–371. doi: 10.1111/pan.14369
- 165.** Singer M., De Santis V., Vitale D., Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation // *Lancet.* 2004. Vol. 364, N 9433. P. 545–548. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3
- 166.** Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA.* 2016. Vol. 315, N 8. P. 801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
- 167.** Steadman E., Raisch D.W., Bennett C.L., et al. Evaluation of a potential clinical interaction between ceftriaxone and calcium // *Antimicrob Agents Chemother.* 2010. Vol. 54, N 4. P. 1534–1540. doi: 10.1128/AAC.01111-09
- 168.** Sturrock S., Sadoo S., Nanyunja C., Le Doare K. Improving the treatment of neonatal sepsis in resource-limited settings: gaps and recommendations // *Res Rep Trop Med.* 2023. Vol. 14. P. 121–134. doi: 10.2147/RRTM.S410785
- 169.** Sudo Y., Seki-Nagasawa J., Kajikawa D., et al. Effect of fentanyl for preterm infants on mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis // *Neonatology.* 2023. Vol. 120, N 3. P. 287–294. doi: 10.1159/000529440
- 170.** Sundararajan S. Ideal blood inoculant volume for neonatal sepsis evaluation: an alternative approach // *Pediatr Res.* 2021. Vol. 90, N 5. P. 930–933. doi: 10.1038/s41390-021-01720-2
- 171.** Sweet D.G., Carnielli V.P., Greisen G., et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update // *Neonatology.* 2023. Vol. 120, N 1. P. 3–23. doi: 10.1159/000528914
- 172.** Tan B., Wong J.J., Sultana R., et al. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Pediatr.* 2019. Vol. 173, N 4. P. 401. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0488
- 173.** Ting J.Y., Autmizguine J., Dunn M.S., et al. Practice summary of antimicrobial therapy for commonly encountered conditions in the neonatal intensive care unit: a Canadian perspective // *Front Pediatr.* 2022. Vol. 10. ID 894005. doi: 10.3389/fped.2022.894005
- 174.** Tokumasu H., Watabe S., Tokumasu S. Effect of hemodiafiltration therapy in a low-birthweight infant with congenital sepsis // *Pediatr Int.* 2016. Vol. 58, N 3. P. 237–240. doi: 10.1111/ped.12776
- 175.** Tolia V.N., Bahr T.M., Bennett M.M., et al. The association of hydrocortisone dosage on mortality in infants born extremely premature // *J Pediatr.* 2019. Vol. 207. P. 143–147.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.023
- 176.** Tume L.N., Arch B., Woolfall K., et al. Gastric residual volume measurement in U.K. PICUs: A survey of practice // *Pediatr Crit Care Med.* 2019. Vol. 20, N 8. P. 707–713. doi: 10.1097/PCC.0000000000001944
- 177.** Valentine S.L., Cholette J.M., Goobie S.M. Transfusion strategies for hemostatic blood products in critically ill children: a narrative review and update on expert consensus guidelines // *Anesth Analg.* 2022. Vol. 135, N 3. P. 545–557. doi: 10.1213/ANE.0000000000006149
- 178.** van Leeuwen L.M., Fourie E., van den Brink G., et al. Diagnostic value of maternal, cord blood and neonatal biomarkers for early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Clin Microbiol Infect.* 2024. Vol. 30, N 7. P. 850–857. doi: 10.1016/j.cmi.2024.03.005
- 179.** Walsh B.K. Inhaled pulmonary vasodilators in the neonatal and pediatric ICU // *Respir Care.* 2020. Vol. 65, N 10. P. 1611–1623. doi: 10.4187/respcare.08265
- 180.** Wang J., Wang Z., Zhang M., et al. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99, N 32. ID e21649. doi: 10.1097/MD.00000000000021649
- 181.** Wang Y.-S., Shen W., Yang Q., et al. Analysis of risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants: a multicenter observational study // *BMC Pediatr.* 2023. Vol. 23, N 1. ID 250. doi: 10.1186/s12887-023-04068-0
- 182.** Weinberg G., D'Angio C. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. В кн.: *Infectious disease of the fetus and newborn infant. 8th edit.* / Wilson C., Nizet V., Maldonado Y., et al. editors. 2015. P. 1132–1146.
- 183.** Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Pappachan J., et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study // *Am J Respir Crit Care Med.* 2016. Vol. 193, N 2. P. 223–224. doi: 10.1164/rccm.1932erratum
- 184.** Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., et al. Executive summary: surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children // *Pediatr Crit Care Med.* 2020. Vol. 21, N 2. P. 186–195. doi: 10.1097/PCC.0000000000002197
- 185.** Wen L., Xu L. The efficacy of dopamine versus epinephrine for pediatric or neonatal septic shock: a meta-analysis of randomized controlled studies // *Ital J Pediatr.* 2020. Vol. 46, N 1. ID 6. doi: 10.1186/s13052-019-0768-x
- 186.** Wen S.C.H., Ezure Y., Rolley L., et al. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis // *PLoS Med.* 2021. Vol. 18, N 9. ID e1003787. doi: 10.1371/journal.pmed.1003787
- 187.** Wiechers C., Bernhard W., Goelz R., et al. Optimizing early neonatal nutrition and dietary pattern in premature infants // *Int J Environ Res Public Health.* 2021. Vol. 18, N 14. ID 7544. doi: 10.3390/ijerph18147544
- 188.** Wiersinga W.J., Leopold S.J., Cranendonk D.R., van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis // *Virulence.* 2014. Vol. 5, N 1. P. 36–44. doi: 10.4161/viru.25436
- 189.** Woodford E.C., Dhudasia M.B., Puopolo K.M., et al. Neonatal blood culture inoculant volume: feasibility and challenges // *Pediatr Res.* 2021. Vol. 90, N 5. P. 1086–1092. doi: 10.1038/s41390-021-01484-9
- 190.** Workneh Bitew Z., Worku T., Alemu A. Effects of vitamin D on neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis // *Food Sci Nutr.* 2020. Vol. 9, N 1. P. 375–388. doi: 10.1002/fsn3.2003

191. Wynn J.L., Kelly M.S., Benjamin D.K., et al. Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis // *Am J Perinatol.* 2017. Vol. 34, N 7. P. 633–639. doi: 10.1055/s-0036-1597130

192. Wynn J.L., Polin R.A. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants // *Pediatr Res.* 2020. Vol. 88, N 1. P. 85–90. doi: 10.1038/s41390-019-0517-2

193. Wynn J.L., Polin R.A. Progress in the management of neonatal sepsis: the importance of a consensus definition // *Pediatr Res.* 2018. Vol. 83, N 1–1. P. 13–15. doi: 10.1038/pr.2017.224

194. Xin Y., Shao Y., Mu W., et al. Accuracy of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2022. Vol. 12, N 12. ID e060391. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060391

195. Xu J., Fang L., Chen J., et al. Real-life effects, complications, and outcomes in 39 critically ill neonates receiving continuous kidney replacement therapy // *Pediatr Nephrol.* 2023. Vol. 38, N 9. P. 3145–3152. doi: 10.1007/s00467-023-05944-8

196. Xu J., Sun Y., Zhang W., et al. The efficacy and safety of continuous blood purification in neonates with septic shock and acute

kidney injury: a two-center retrospective study // *Eur J Pediatr.* 2024. Vol. 183, N 2. P. 689–696. doi: 10.1007/s00431-023-05336-y

197. Yalçın N., Kaşıkçı M., Çelik H.T., et al. Impact of clinical pharmacist-led intervention for drug-related problems in neonatal intensive care unit a randomized controlled trial // *Front Pharmacol.* 2023. Vol. 14. ID 1242779. doi: 10.3389/fphar.2023.1242779

198. Yang L.-F., Ding J.-C., Zhu L.-P., et al. Continuous renal replacement therapy rescued life-threatening capillary leak syndrome in an extremely-low-birth-weight premature: a case report // *Ital J Pediatr.* 2021. Vol. 47, N 1. ID 116. doi: 10.1186/s13052-021-01067-8

199. Yılmaz A., Kaya N., Gonen I., et al. Evaluating of neonatal early onset sepsis through lactate and base excess monitoring // *Sci Rep.* 2023. Vol. 13, N 1. ID 14837. doi: 10.1038/s41598-023-41776-0

200. Zelellw D.A., Dessie G., Worku Mengesha E., et al. A systemic review and meta-analysis of the leading pathogens causing neonatal sepsis in developing countries // *Biomed Res Int.* 2021. Vol. 2021. ID 6626983. doi: 10.1155/2021/6626983

REFERENCES

1. Aleksandrovich YS, Ivanov DO, Pavlovskaya EY, Pshenisnov KV. Predictors of early-onset neonatal infections (review). *Pediatrician (Saint Petersburg).* 2023;14(6):79–87. EDN: WVG DYB doi: 10.17816/PED626896

2. Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pshenisnov KV. *Neonatal sepsis.* Saint Petersburg: SPSMU; 2018. 176 p. (In Russ.)

3. Beloborodov VB, Goloschapov OV, Gusarov VG, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum “Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms” (update 2022). *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2022;19(2):84–114. EDN: VJUOGQ doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114

4. Homella TL, Eyal FG, Cunningham MD. *Neonatology.* Moscow: Laboratory of knowledge, 2015. 1572 p. (In Russ.)

5. Dekhnich AV, Kuzmenkov AYU, Popov DA, et al. Algorithm for the selection of drugs for targeted antimicrobial therapy based on the results of molecular biological studies of positive blood cultures. *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2023;20(2):96–107. EDN: ZWEZUV doi: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-96-107

6. Giburt EB. *Pediatric transfusiology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 344 p. (In Russ.)

7. Ivanov DO, Aleksandrova EM, Arutyunyan TG. *Manual of perinatology. In 2 vol. 2nd edit.* Ivanov DO, editor. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2019. 2528 p. (In Russ.)

8. Kryuchko DS, Karpova AL, Prutkin ME, et al. *Diagnosis and treatment of shock in newborn children. Clinical recommendations.* Moscow: Russian Society of Neonatologists; 2019. (In Russ.)

9. Lekmanov AU, Mironov PI, Aleksandrovich YuS, et al. Sepsis in children: federal clinical guideline (draft). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2021;11(2):241–292. EDN: UDVCKO doi: 10.17816/psaic969

10. Makulova AI, Toporkova AO, Kholodnova NV, et al. Hemoperfusion in a newborn with early neonatal sepsis (clinical case).

Neonatology: News, Opinions, Training. 2024;12(4):72–77. doi: 10.33029/2308-2402-2024-12-1-72-77

11. Mironov PI, Aleksandrovich YuS, Idrisova RG, et al. Determination of indications for the transition to restrictive tactics of infusion therapy in critically ill preterm infants in the early neonatal period. *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2024;21(2):39–45. EDN: EVITJK doi: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-39-45

12. Shabalov NP, editor. *Neonatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 752 p. (In Russ.)

13. Volodin NN, Degtyarev DN, Kryuchko DS, editors. *Neonatology. Clinical recommendations.* Moscow: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.)

14. Volodin NN, Degtyarev DN, editors. *Neonatology: a national guideline: in 2 vols. Vol. 2. 2nd ed., revis. suppl.* Moscow: GEOTAR-Media; 2023. (In Russ.)

15. Nikitina IV, Gerasimova AV, Ivanova LA, et al. Health care-associated infections in critically ill premature newborns: epidemiology, clinical features and diagnostics in modern conditions. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2020;8(3):7–17. EDN: IKCMFJ doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-3-7-17

16. Popov DA, Vostrikova TYu. Rapid syndromic approach to diagnosis of bacteremia — results of the first experience. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2023;25(3):304–310. EDN: FJQVUT doi: 10.36488/cmacc.2023.3.304-310

17. Popov DA, Vostrikova TYu, Rogova TV, et al. Carriage of antibiotic-resistant bacteria and etiology of postoperative infectious complications in infants with congenital heart defects. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2022;24(2):139–146. EDN: BNTILR doi: 10.36488/cmacc.2022.2.139-146

18. Popov DA, Nadtochey EA, Vostrikova TYu, Ovseenko ST. Accelerated techniques of pathogen identification from positive blood cultures by MALDI-TOF mass spectrometry. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;18(4):296–307. EDN: XDYONR

19. Yakovlev SV, Zhuravleva MV, Protsenko DN, et al. Antibiotic stewardship program for inpatient care. Clinical guidelines for Moscow hospitals. *Consilium Medicum.* 2017;19(7–1):15–51. EDN: ZCQPID

20. Samsygina GA. *Neonatal sepsis*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)
21. Strokova SO, Nikitina IV, Donnikov AE. Malassezia-associated infections in newborns: prospects of molecular genetic diagnostic methods. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2023;22(4):392–398. EDN: SSXGXW doi: 10.17116/klinderma202322041392
22. Sukhorukova MV, Edelstein MV, Skleenova EYu, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacterales* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON 2015–2016”. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):147–159. EDN: QDARVM doi: 10.36488/cmacc.2019.2.147-159
23. Khaertynov KhS, Anokhin VA, Khaliullina SV, et al. Clinical and epidemiological features and organ dysfunction in newborns with neonatal sepsis. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(5): 176–182. EDN: LKMIHK doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-176-182
24. Chugunova OL, Ivanov DO, Kozlova EM, et al. Acute renal injury in newborns (clinical practice guidelines project, from April 29, 2019). *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):68–81. EDN: XBMBEV
25. Scherbak SG, Vologzhanin DA, Golota AS, et al. Sepsis immunology. *University therapeutic journal*. 2023;5(4):18–39. doi: 10.56871/UTJ.2023.88.52.002
26. Bradley JS, Nelson JD, editors. *2024 Nelson’s pediatric antimicrobial therapy*. 30th edit. American Academy of Pediatrics, 2024. doi: 10.1542/9781610026970
27. Al-Matary A, Al Sulaiman M, Al-Otaiby S, et al. Association between the timing of antibiotics administration and outcome of neonatal sepsis. *J Infect Public Health*. 2022;15(6):643–647. doi: 10.1016/j.jiph.2022.05.004
28. Altit G, Vigny-Pau M, Barrington K, et al. Corticosteroid therapy in neonatal septic shock—do we prevent death? *Am J Perinatol*. 2018;35(2):146–151. doi: 10.1055/s-0037-1606188
29. Anugu NR, Khan S. Comparing the diagnostic accuracy of procalcitonin and c-reactive protein in neonatal sepsis: A systematic review. *Cureus*. 2021;13(11):e19485. doi: 10.7759/cureus.19485
30. Askenazi D, Ingram D, White S, et al. Smaller circuits for smaller patients: improving renal support therapy with Aquadex™. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(5):853–860. doi: 10.1007/s00467-015-3259-3
31. Attia Hussein Mahmoud H, Parekh R, Dhandibhotla S, et al. Insight into neonatal sepsis: An overview. *Cureus*. 2023;15(9): e45530. doi: 10.7759/cureus.45530
32. Bai L, Gong P, Jia X, et al. 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;23(1):334. doi: 10.1186/s12887-023-04094-y
33. Bakshi S, Koerner T, Knee A, et al. Effect of fluid bolus on clinical outcomes in very low birth weight infants. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(5):437–444. doi: 10.5863/1551-6776-25.5.437
34. Bancalari A, Muñoz T, Martínez P. Prolonged intravenous immunoglobulin treatment in very low birth weight infants with late onset sepsis. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;13(3):381–386. doi: 10.3233/NPM-190259
35. Banigan MA, Keim G, Traynor D, et al. Association of continuous kidney replacement therapy timing and mortality in critically ill children. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(7):2217–2226. doi: 10.1007/s00467-024-06320-w
36. Baske K, Saini SS, Dutta S, Sundaram V. Epinephrine versus dopamine in neonatal septic shock: a double-blind randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2018;177(9):1335–1342. doi: 10.1007/s00431-018-3195-x
37. Battista J, De Luca D, Eleni Dit Trolli S, et al. CARPEDIEM® for continuous kidney replacement therapy in neonates and small infants: a French multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(8):2827–2837. doi: 10.1007/s00467-022-05871-0
38. Beck C, Gallagher K, Taylor LA, et al. Chorioamnionitis and risk for maternal and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021;137(6):1007–1022. doi: 10.1097/AOG.000000000000437
39. Bedetti L, Lugli L, Marrozzini L, et al. Safety and success of lumbar puncture in young infants: a prospective observational study. *Front Pediatr*. 2021;9:692652. doi: 10.3389/fped.2021.692652
40. Bedetti L, Miselli F, Minotti C, et al. Lumbar puncture and meningitis in infants with proven early- or late-onset sepsis: an Italian prospective multicenter observational study. *Microorganisms*. 2023;11(6):1546. doi: 10.3390/microorganisms11061546
41. Boscarino G, Romano R, Iotti C, et al. An overview of antibiotic therapy for early- and late-onset neonatal sepsis: current strategies and future prospects. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(3):250. doi: 10.3390/antibiotics13030250
42. Bottari G, Guzzo I, Marano M, et al. Hemoperfusion with Cytosorb in pediatric patients with septic shock: A retrospective observational study. *Int J Artif Organs*. 2020;43(9):587–593. doi: 10.1177/0391398820902469
43. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2171–2180. doi: 10.1210/jc.2015-1218
44. Bundy LM, Rajnik M, Noor A. Neonatal meningitis. StatPearls [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532264/>
45. Cai C, Qiu G, Hong W, et al. Clinical effect and safety of continuous renal replacement therapy in the treatment of neonatal sepsis-related acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):286. doi: 10.1186/s12882-020-01945-z
46. Celik IH, Hanna M, Canpolat FE, Pammi M. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future. *Pediatr Res*. 2022;91(2):337–350. doi: 10.1038/s41390-021-01696-z
47. Ceschia G, Parolin M, Longo G, et al. Expanding the spectrum of extracorporeal strategies in small infants with hyperammonemia. *Blood Purif*. 2023;52(9–10):729–736. doi: 10.1159/000533486
48. Chaudhry S, Haroon F, Irfan Waheed KA, et al. Blood lactate levels and lactate clearance as predictors of mortality in neonatal sepsis. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2022;34(3):438–441. doi: 10.55519/JAMC-03-9087
49. Chen I-T, Chen C-C, Huang H-C, Kuo K-C. Malassezia furfur emergence and candidemia trends in a neonatal intensive care unit during 10 years: the experience of fluconazole prophylaxis in a single hospital. *Adv Neonatal Care*. 2020;20(1):E3–E8. doi: 10.1097/ANC.0000000000000640
50. Chen J, Yasrebinia S, Ghaedi A, et al. Meta-analysis of the role of neutrophil to lymphocyte ratio in neonatal sepsis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):837. doi: 10.1186/s12879-023-08800-0
51. Cheng E, George AA, Bansal SK, et al. Neonatal hypocalcemia: common, uncommon, and rare etiologies. *Neoreviews*. 2023;24(4): e217–e228. doi: 10.1542/neo.24-4-e217

52. Chiesa C, Pacifico L, Mancuso G, Panero A. Procalcitonin in pediatrics: overview and challenge. *Infection*. 1998;26(4):236–241. doi: 10.1007/BF02962371
53. Chirico V, Lacquaniti A, Tripodi F, et al. Acute kidney injury in neonatal intensive care unit: epidemiology, diagnosis and risk factors. *J Clin Med*. 2024;13(12):3446. doi: 10.3390/jcm13123446
54. Conti MG, Angelidou A, Diray-Arce J, et al. Immunometabolic approaches to prevent, detect, and treat neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2020;87(2):399–405. doi: 10.1038/s41390-019-0647-6
55. Cookson MW, Kinsella JP. Inhaled nitric oxide in neonatal pulmonary hypertension. *Clin Perinatol*. 2024;51(1):95–111. doi: 10.1016/j.clp.2023.11.001
56. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, et al. Early and late infections in newborns: where do we stand? a review. *Pediatr Neonatol*. 2016;57(4):265–273. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.09.007
57. Cortina G, Daverio M, Demirkol D, et al. Continuous renal replacement therapy in neonates and children: what does the pediatrician need to know? An overview from the Critical Care Nephrology Section of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Eur J Pediatr*. 2024;183(2):529–541. doi: 10.1007/s00431-023-05318-0
58. Coyne R, Hughes W, Purtil H, et al. influence of an early human milk diet on the duration of parenteral nutrition and incidence of late-onset sepsis in very low birthweight (VLBW) infants: a systematic review. *Breastfeed Med*. 2024;19(6):425–434. doi: 10.1089/bfm.2023.0290
59. Crellen T, Turner P, Pol S, et al. Transmission dynamics and control of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates in a developing country. *eLife*. 2019;8: e50468. doi: 10.7554/eLife.50468
60. Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, et al. PlaNeT2 MATISSE Collaborators. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med*. 2019;380(3):242–251. doi: 10.1056/NEJMoa1807320
61. Daaboul D, Osman M, Kassem II, et al. Neonatal sepsis due to NDM-1 and VIM-2 co-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Morocco. *J Antimicrob Chemother*. 2024;79(7):1614–1618. doi: 10.1093/jac/dkae153
62. Dasgupta S, Jain SK, Aly AM. Neonatal hypotension, the role of hydrocortisone and other pharmacological agents in its management. *J Pediatr Child Care*. 2016;2(1):08. doi: 10.13188/2380-0534.1000014
63. Dassios T, Williams EE, Kaltsogianni O, Greenough A. Permissive hypercapnia and oxygenation impairment in premature ventilated infants. *Respir Physiol Neurobiol*. 2023;317:104144. doi: 10.1016/j.resp.2023.104144
64. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*. 2017;45(6):1061–1093. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425
65. de Sousa JCS, de Carvalho AVD, Monte de Prada LC, et al. Nutritional factors associated with late-onset sepsis in very low birth weight newborns. *Nutrients*. 2021;14(1):196. doi: 10.3390/nu14010196
66. de Souza DC, Machado FR. Epidemiology of pediatric septic shock. *J Pediatr Intensive Care*. 2019;8(1):3–10. doi: 10.1055/s-0038-1676634
67. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014;40(4):463–475. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.001
68. Dierix TH, van Kaam AHLC, de Meij TGJ, et al. Umbilical cord blood culture in neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2022;92(2):362–372. doi: 10.1038/s41390-021-01792-0
69. Dinleyici EC, Frey G, Kola E, et al. Clinical efficacy of IgM-enriched immunoglobulin as adjunctive therapy in neonatal and pediatric sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023;11:1239014. doi: 10.3389/fped.2023.1239014
70. Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, et al. Second pediatric acute lung injury consensus conference (PALICC-2) group on behalf of the pediatric acute lung injury and sepsis investigators (PALISI) network. Executive summary of the Second International Guidelines for the diagnosis and management of pediatric acute respiratory distress syndrome (PALICC-2). *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(2):143–168. doi: 10.1097/PCC.0000000000003147
71. Erkol Tuncer GH, Ekim M, Okulu E, et al. Continuous renal replacement therapy in critically ill children: single-center experience. *Turk J Med Sci*. 2021;51(1):188–194. doi: 10.3906/sag-2006-227
72. Feng Z, Wu X, Xu X, et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in preterm infants ≤ 34 weeks: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2024;14:1268795. doi: 10.3389/fphar.2023.1268795
73. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, et al. Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants: a nationwide population-based study in Norway. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(1):1–6. doi: 10.1097/INF.0000000000000906
74. Flannery DD, Chiotos K, Gerber JS, Puopolo KM. Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management. *Pediatr Res*. 2022;91(2):380–391. doi: 10.1038/s41390-021-01745-7
75. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021;106(8):745–752. doi: 10.1136/archdischild-2020-320217
76. Fleiss N, Schwabenbauer K, Randis TM, Polin RA. What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023;108(1):10–14. doi: 10.1136/archdischild-2021-323532
77. Fleiss N, Shabanova V, Murray TS, et al. The diagnostic utility of obtaining two blood cultures for the diagnosis of early onset sepsis in neonates. *J Perinatol*. 2024;44(5):745–747. doi: 10.1038/s41372-024-01914-6
78. Folgori L, Ellis SJ, Bielicki JA, et al. Tackling antimicrobial resistance in neonatal sepsis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1066–e1068. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30362-5
79. Franco S, Rampersad D, Mesa D, Hammerschlag MR. Treatment options for neonatal infections in the post-cefotaxime era. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022;20(10):1253–1259. doi: 10.1080/14787210.2022.2110069
80. Freedman SB, Roosevelt GE. Utility of anaerobic blood cultures in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(7):433–436. doi: 10.1097/01.pec.0000132215.57976.99
81. Funke A, Berner R, Traichel B, et al. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia. *Pediatrics*. 2000;106(1):45–51. doi: 10.1542/peds.106.1.45
82. Gialamprinou D, Kontovazainitis CG, Pouliakis A, et al. Sepsis-induced coagulopathy in preterm neonates with Gram-positive sepsis presents with hypercoagulation and reduced platelet activation compared with healthy preterm neonates. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(2):100100. doi: 10.1016/j.rpth.2023.100100
83. Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, Newberry D. Neonatal sepsis: A review of pathophysiology and current man-

- agement strategies. *Adv Neonatal Care*. 2021;21(1):49–60. doi: 10.1097/ANC.0000000000000769
84. WHO. *Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in health care facilities*. Geneva: World Health Organization; 2017.
85. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(7):654–664. doi: 10.1001/jama.2019.0071
86. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(12):862–874. doi: 10.1038/nri3552
87. Huang D, You C, Mai X, et al. Lung ultrasound-guided fluid resuscitation in neonatal septic shock: A randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2024;183(3):1255–1263. doi: 10.1007/s00431-023-05371-9
88. Imdad A, Rehman F, Davis E, et al. Effects of neonatal nutrition interventions on neonatal mortality and child health and development outcomes: A systematic review. *Campbell Syst Rev*. 2021;17(1):e1141. doi: 10.1002/cl2.1141
89. Jochum F, Moltu SJ, Senterre T, et al. ESPGHAN/ESPER/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPER/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clin Nutr*. 2018;37(6):2344–2353. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.948
90. Joynt C, Cheung PY. Treating hypotension in preterm neonates with vasoactive medications. *Front Pediatr*. 2018;6:86. doi: 10.3389/fped.2018.00086
91. Kakaraskoska Boceska B, Vilken T, Xavier BB, et al. Assessment of three antibiotic combination regimens against Gram-negative bacteria causing neonatal sepsis in low- and middle-income countries. *Nat Commun*. 2024;15(1):3947. doi: 10.1038/s41467-024-48296-z
92. Kasem S, Elhadidi A, Omar N, et al. Microbiological characteristics and resistance patterns in a neonatal intensive care unit: a retrospective surveillance study. *Cureus*. 2024;16(3):e56027. doi: 10.7759/cureus.56027
93. Kedarnath M, Alexander EC, Deep A. Safety and efficacy of continuous renal replacement therapy for children less than 10 kg using standard adult machines. *Eur J Pediatr*. 2023;182(8):3619–3629. doi: 10.1007/s00431-023-05007-y
94. Kirk AHP, Ong C, Wong JJ, et al. Nutritional intake in children with septic shock: a retrospective single-center study. *J Pediatr Intensive Care*. 2021;13(1):18–24. doi: 10.1055/s-0041-1736146
95. Korang SK, Safi S, Nava C, et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD013837. doi: 10.1002/14651858.CD013837
96. Krzyżaniak N, Pawłowska I, Bajorek B. The role of the clinical pharmacist in the NICU: a cross-sectional survey of Australian and Polish pharmacy practice. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25(e1):e7–e16. doi: 10.1136/ejpharm-2017-001432
97. Kumar KR, Shah SJ, Fayyad RM, et al. Association between hypoglycemia and the occurrence of early onset sepsis in premature infants. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2023;12(S-2):S28–S36. doi: 10.1093/jpids/piad067
98. Kumar P, Denson SE, Mancuso TJ, et al. Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate. *Pediatrics*. 2010;125(3):608–615. doi: 10.1542/peds.2009-2863
99. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(4):365–371. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4678
100. Lee YQ, Ahmad Kamar A, Velayuthan RD, et al. Clonal relatedness in the acquisition of intestinal carriage and transmission of multidrug resistant (MDR) *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* and its risk factors among preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit (NICU). *Pediatr Neonatol*. 2021;62(2):129–137. doi: 10.1016/j.pedneo.2020.10.002
101. Li G, Bielicki JA, Ahmed ASMNU, et al. Towards understanding global patterns of antimicrobial use and resistance in neonatal sepsis: insights from the NeoAMR network. *Arch Dis Child*. 2020;105(1):26–31. doi: 10.1136/archdischild-2019-316816
102. Liu Y, Chai Y, Rong Z, Chen Y. Prognostic value of ionized calcium levels in neonatal sepsis. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(3):193–200. doi: 10.1159/000508685
103. Ma H, Xu JW, Zhang YH, et al. Relevance and antimicrobial resistance profile of *Klebsiella pneumoniae* in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2024;37(1):2327828. doi: 10.1080/14767058.2024.2327828
104. Manurung TN, Wungu CD, Utomo MT. The role of breast milk on reducing the risk of neonatal sepsis in preterm and low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogn J*. 2022;14(6s):1067–1074. doi:10.5530/pj.2022.14.211
105. Marks L, de Waal K, Ferguson JK. Time to positive blood culture in early onset neonatal sepsis: A retrospective clinical study and review of the literature. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(9):1371–1375. doi: 10.1111/jpc.14934
106. Mathias S, Balachander B, Bosco A, et al. The effect of exchange transfusion on mortality in neonatal sepsis: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2022;181(1):369–381. doi: 10.1007/s00431-021-04194-w
107. Matsushita FY, Krebs VLJ, de Carvalho WB. Association between fluid overload and mortality in newborns: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(5):983–992. doi: 10.1007/s00467-021-05281-8
108. McGovern M, Giannoni E, Kuester H, et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2020;88(1):14–26. doi: 10.1038/s41390-020-0785-x
109. Meena R, Meena KK, Athwani V, et al. Umbilical cord blood culture in diagnosis of early onset neonatal sepsis. *Indian J Pediatr*. 2020;87(10):793–797. doi: 10.1007/s12098-020-03345-5
110. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: society of critical care medicine and American society for parenteral and enteral nutrition. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(5):706–742. doi: 10.1177/0148607117711387
111. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, et al. Pediatric sepsis definition — a systematic review protocol by the pediatric sepsis definition taskforce. *Crit Care Explor*. 2020;2(6):e0123. doi: 10.1097/CCE.0000000000000123
112. Milas G-P, Karageorgiou V, Bellos I. Mean platelet volume and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):5324–5336. doi: 10.1080/14767058.2021.1879039
113. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. Guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2024 update by the infectious diseases society of America (IDSA) and the American society for microbiology (ASM). *Clin Infect Dis*. 2024; ciae104. doi: 10.1093/cid/ciae104
114. Minotti C, Di Caprio A, Facchini L, et al. Antimicrobial resistance pattern and empirical antibiotic treatments in neonatal sepsis:

- A retrospective, single-center, 12-year study. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(10):1488. doi: 10.3390/antibiotics12101488
- 115.** Moliner-Calderón E, Verd S, Leiva A, et al. The role of human milk feeds on inotrope use in newborn infants with sepsis. *Front Pediatr*. 2023;11:1172799. doi: 10.3389/fped.2023.1172799
- 116.** Moltu SJ, Bronsky J, Embleton N, et al. Nutritional management of the critically ill neonate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;73(2):274–289. doi: 10.1097/MPG.0000000000003076
- 117.** Moss CR. Fluid and electrolyte management in the neonate: potassium and phosphorus. *Neonatal Netw*. 2022;41(4):211–218. doi: 10.1891/NN-2021-0021
- 118.** Moss CR. Fluid and electrolyte management in the neonate: sodium and chloride. *Neonatal Netw*. 2022;41(3):137–144. doi: 10.1891/11-T-759
- 119.** Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sánchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. *Pediatrics*. 1994;94(1):76–82.
- 120.** Munro MJ, Walker AM, Barfield CP. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics*. 2004;114(6):1591–1596. doi: 10.1542/peds.2004-1073
- 121.** Nassir KF, Al-Saddi YI, Abbas HM, et al. Pentaglobin (immunoglobulin M-enriched immunoglobulin) as adjuvant therapy for premature and very low-birth-weight neonates with sepsis. *Indian J Pharmacol*. 2021;53(5):364–370. doi: 10.4103/ijp.ijp_881_20
- 122.** Neches SK, DeMartino C, Shay R. Pharmacologic adjuncts for neonatal tracheal intubation: The evidence behind premedication. *Neoreviews*. 2023;24(12):e783–e796. doi: 10.1542/neo.24-12-e783
- 123.** Nellis ME, Karam O, Valentine SL, et al. Executive summary of recommendations and expert consensus for plasma and platelet transfusion practice in critically ill children: from the transfusion and anemia expertise initiative-control/avoidance of bleeding (TAXI-CAB). *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(1):34–51. doi: 10.1097/PCC.0000000000002851
- 124.** Newman TB, Puopolo KM, Wi S, et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics*. 2010;126(5):903–909. doi: 10.1542/peds.2010-0935
- 125.** Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care*. 2016;20(1):160. doi: 10.1186/s13054-016-1288-3
- 126.** Ni B, Qin M, Zhao J, Guo Q. A glance at transient hyperammonemia of the newborn: Pathophysiology, diagnosis, and treatment: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(48): e31796. doi: 10.1097/MD.00000000000031796
- 127.** NICE. *Suspected sepsis: recognition, diagnosis and early management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024.
- 128.** Nishizaki N, Hara T, Obinata K, et al. Clinical effects and outcomes after polymyxin b-immobilized fiber column direct hemoperfusion treatment for septic shock in preterm neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):156–163. doi: 10.1097/PCC.0000000000002132
- 129.** Nishizaki N, Shima T, Watanabe A, et al. Unsatisfactory short-term neurodevelopmental outcomes of preterm infants who received polymyxin b-immobilized fiber column-direct hemoperfusion for septic shock. *Tohoku J Exp Med*. 2021;253(4):275–281. doi: 10.1620/tjem.253.275
- 130.** O'Reilly HD, Menon K. Sepsis in paediatrics. *BJA Educ*. 2021;21(2):51–58. doi: 10.1016/j.bjae.2020.09.004
- 131.** Ortiz-Reyes L, Patel JJ, Jiang X, et al. Early versus delayed enteral nutrition in mechanically ventilated patients with circulatory shock: a nested cohort analysis of an international multicenter, pragmatic clinical trial. *Crit Care*. 2022;26(1):192. doi: 10.1186/s13054-022-04067-0
- 132.** Ozawa Y, Miyake F, Isayama T. Efficacy and safety of permissive hypercapnia in preterm infants: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(11):2603–2613. doi: 10.1002/ppul.26108
- 133.** Pacifici GM. Clinical pharmacology of tigecycline in children. *Ann Clin Pharmacol Toxicol*. 2021;2(2):33–38.
- 134.** Pacifici GM. clinical pharmacology of caspofungin in infants and children. *J Clin Pharmacol Ther*. 2020;1(1):23–31.
- 135.** Pan B, Sun P, Pei R, et al. Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*. 2023;21(1):765. doi: 10.1186/s12967-023-04592-8
- 136.** Pana ZD, Roilides E, Warris A, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(S1): S3–S11. doi: 10.1093/jpids/pix046
- 137.** Parvathi KSL, Soma SK, Thanda P. Incidence of glucose level abnormalities in neonatal sepsis and its association with mortality. *Int J Contemp Pediatr*. 2020;7(12):2280–2284. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20205005
- 138.** Patel JJ, Lopez-Delgado JC, Stoppe C, McClave SA. Enteral nutrition in septic shock: a call for a paradigm shift. *Curr Opin Crit Care*. 2024;30(2):165–171. doi: 10.1097/MCC.0000000000001134
- 139.** Peruzzi L, Bonaudo R, Amore A, et al. Neonatal sepsis with multi-organ failure and treated with a new dialysis device specifically designed for newborns. *Case Rep Nephrol Urol*. 2014;4(2):113–119. doi: 10.1159/000363691
- 140.** Poggi C, Dani C. New antimicrobials for the treatment of neonatal sepsis caused by multi-drug-resistant bacteria: A systematic review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(6):956. doi: 10.3390/antibiotics12060956
- 141.** Poggi C, Lucenteforte E, Petri D, et al. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2022;176(8):750–758. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.1647
- 142.** Pugaloni F, De Rose DU, Kipfmüller F, et al. Assessment of hemodynamic dysfunction in septic newborns by functional echocardiography: a systematic review. *Pediatr Res*. 2024;95(6):1422–1431. doi: 10.1038/s41390-024-03045-2
- 143.** Que C, Chen H, Qiu H, Zhong H. Analysis of differences in neonatal sepsis caused by *Streptococcus agalactiae* and *Escherichia coli*. *Clin Lab*. 2024;70(7):231233. doi: 10.7754/Clin.Lab.2024.231233
- 144.** Rallis D, Giapros V, Serbis A, et al. Fighting antimicrobial resistance in neonatal intensive care units: rational use of antibiotics in neonatal sepsis. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(3):508. doi: 10.3390/antibiotics12030508
- 145.** Rees CA, Lim J, Westbrook AL, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low- and middle-income countries. *BMJ Paediatr Open*. 2023;7(1):e001627. doi: 10.1136/bmjpo-2022-001627
- 146.** Rey S, Kulabukhov VM, Popov A, et al. Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial. *Shock*. 2023;60(1):155. doi: 10.1097/SHK.0000000000002194
- 147.** Ribeiro HS, Assunção A, Vieira RJ, et al. Platelet transfusions in preterm infants: current concepts and controversies—a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2023;182(8):3433–3443. doi: 10.1007/s00431-023-05031-y

- 148.** Roseff SD, Luban NL, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion*. 2002;42(11):1398–413. doi: 10.1046/j.1537-2995.2002.00208.x
- 149.** Russell MJ, Kanthimathinathan HK. Is there an optimum duration of fluid bolus in pediatric septic shock? A critical appraisal of “fluid bolus over 15–20 versus 5–10 minutes each in the first hour of resuscitation in children with septic shock: a randomized controlled trial” by Sankar et al. (*Pediatr Crit Care Med* 2017;18:e435–e445). *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(4):369–371. doi: 10.1097/PCC.0000000000001459
- 150.** Russell NJ, Stöhr W, Plakkal N, et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). *PLoS Med*. 2023;20(6):e1004179. doi: 10.1371/journal.pmed.1004179
- 151.** Sáez-Llorens X, Macias M, Maiya P, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):869–875. doi: 10.1128/AAC.00868–08
- 152.** Sakai AM, Iensue TNAN, Pereira KO, et al. Colonization by multidrug-resistant microorganisms of hospitalized newborns and their mothers in the neonatal unit context. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14(7):765–771. doi: 10.3855/jidc.12091
- 153.** Sands K, Spiller OB, Thomson K, et al. Early-onset neonatal sepsis in low- and middle-income countries: current challenges and future opportunities. *Infect Drug Resist*. 2022;15:933–946. doi: 10.2147/IDR.S294156
- 154.** Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2475067. doi: 10.1155/2016/2475067
- 155.** Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr*. 1996;129(2):275–278. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70254-8
- 156.** Schlapbach LJ, Kisson N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):312–314. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208
- 157.** Schmatz M, Srinivasan L, Grundmeier RW, et al. Surviving sepsis in a referral neonatal intensive care unit: association between time to antibiotic administration and in-hospital outcomes. *J Pediatr*. 2020;217:59–65.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.08.023
- 158.** Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, et al. Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics*. 2015;135(5):826–833. doi: 10.1542/peds.2014-3409
- 159.** Segar JL, Jetton JG. Fluid and electrolyte management in the neonate and what can go wrong. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(2):198–203. doi: 10.1097/MOP.0000000000001308
- 160.** Segar JL. A physiological approach to fluid and electrolyte management of the preterm infant: Review. *J Neonatal Perinatal Med*. 2020;13(1):11–19. doi: 10.3233/NPM-190309
- 161.** Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762–774. doi: 10.1001/jama.2016.0288
- 162.** Seyoum K, Sahiledengle B, Kene C, et al. Determinants of neonatal sepsis among neonates admitted to neonatal intensive care units in Ethiopian hospitals: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(9):e20336. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20336
- 163.** Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775–787. doi: 10.1001/jama.2016.0289
- 164.** Schulzke SM, Stoecklin B. Update on ventilatory management of extremely preterm infants—a neonatal intensive care unit perspective. *Paediatr Anaesth*. 2022;32(2):363–371. doi: 10.1111/pan.14369
- 165.** Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet*. 2004;364(9433):545–548. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3
- 166.** Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287
- 167.** Steadman E, Raisch DW, Bennett CL, et al. Evaluation of a potential clinical interaction between ceftriaxone and calcium. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(4):1534–1540. doi: 10.1128/AAC.01111-09
- 168.** Sturrock S, Sadoo S, Nanyunja C, Le Doare K. Improving the treatment of neonatal sepsis in resource-limited settings: gaps and recommendations. *Res Rep Trop Med*. 2023;14:121–134. doi: 10.2147/RRM.S410785
- 169.** Sudo Y, Seki-Nagasawa J, Kajikawa D, et al. Effect of fentanyl for preterm infants on mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2023;120(3):287–294. doi: 10.1159/000529440
- 170.** Sundararajan S. Ideal blood inoculant volume for neonatal sepsis evaluation: an alternative approach. *Pediatr Res*. 2021;90(5):930–933. doi: 10.1038/s41390-021-01720-2
- 171.** Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2022 update. *Neonatology*. 2023;120(1):3–23. doi: 10.1159/000528914
- 172.** Tan B, Wong JJ, Sultana R, et al. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(4):401. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.0488
- 173.** Ting JY, Autmizguine J, Dunn MS, et al. Practice summary of antimicrobial therapy for commonly encountered conditions in the neonatal intensive care unit: a Canadian perspective. *Front Pediatr*. 2022;10:894005. doi: 10.3389/fped.2022.894005
- 174.** Tokumasu H, Watabe S, Tokumasu S. Effect of hemodiafiltration therapy in a low-birthweight infant with congenital sepsis. *Pediatr Int*. 2016;58(3):237–240. doi: 10.1111/ped.12776
- 175.** Tolia VN, Bahr TM, Bennett MM, et al. The association of hydrocortisone dosage on mortality in infants born extremely premature. *J Pediatr*. 2019;207:143–147.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.11.023
- 176.** Tume LN, Arch B, Woolfall K, et al. Gastric residual volume measurement in U.K. PICUs: A survey of practice. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(8):707–713. doi: 10.1097/PCC.0000000000001944
- 177.** Valentine SL, Cholette JM, Goobie SM. Transfusion strategies for hemostatic blood products in critically ill children: a narrative review and update on expert consensus guidelines. *Anesth Analg*. 2022;135(3):545–557. doi: 10.1213/ANE.0000000000006149
- 178.** van Leeuwen LM, Fourie E, van den Brink G, et al. Diagnostic value of maternal, cord blood and neonatal biomarkers for early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(7):850–857. doi: 10.1016/j.cmi.2024.03.005
- 179.** Walsh BK. Inhaled pulmonary vasodilators in the neonatal and pediatric ICU. *Respir Care*. 2020;65(10):1611–1623. doi: 10.4187/respcare.08265
- 180.** Wang J, Wang Z, Zhang M, et al. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: A systematic review

and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(32):e21649. doi: 10.1097/MD.00000000000021649

181. Wang Y-S, Shen W, Yang Q, et al. Analysis of risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants: a multicenter observational study. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):250. doi: 10.1186/s12887-023-04068-0

182. Weinberg G, D'Angio C. Laboratory aids for diagnosis of neonatal sepsis. In: Wilson C, Nizet V, Maldonado Y, et al. editors. *Infectious disease of the fetus and newborn infant*. 8th edit. 2015. P. 1132–1146.

183. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(2):223–224. doi: 10.1164/rccm.1932erratum

184. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Executive summary: surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):186–195. doi: 10.1097/PCC.0000000000002197

185. Wen L, Xu L. The efficacy of dopamine versus epinephrine for pediatric or neonatal septic shock: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):6. doi: 10.1186/s13052-019-0768-x

186. Wen SCH, Ezure Y, Rolley L, et al. Gram-negative neonatal sepsis in low- and lower-middle-income countries and WHO empirical antibiotic recommendations: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003787. doi: 10.1371/journal.pmed.1003787

187. Wiechers C, Bernhard W, Goelz R, et al. Optimizing early neonatal nutrition and dietary pattern in premature infants. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7544. doi: 10.3390/ijerph18147544

188. Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, van der Poll T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):36–44. doi: 10.4161/viru.25436

189. Woodford EC, Dhudasia MB, Puopolo KM, et al. Neonatal blood culture inoculant volume: feasibility and challenges. *Pediatr Res*. 2021;90(5):1086–1092. doi: 10.1038/s41390-021-01484-9

190. Workneh Bitew Z, Worku T, Alemu A. Effects of vitamin D on neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Food Sci Nutr*. 2020;9(1):375–388. doi: 10.1002/fsn3.2003

191. Wynn JL, Kelly MS, Benjamin DK, et al. Timing of multiorgan dysfunction among hospitalized infants with fatal fulminant sepsis. *Am J Perinatol*. 2017;34(7):633–639. doi: 10.1055/s-0036-1597130

192. Wynn JL, Polin RA. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2020;88(1):85–90. doi: 10.1038/s41390-019-0517-2

193. Wynn JL, Polin RA. Progress in the management of neonatal sepsis: the importance of a consensus definition. *Pediatr Res*. 2018;83(1–1):13–15. doi: 10.1038/pr.2017.224

194. Xin Y, Shao Y, Mu W, et al. Accuracy of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(12):e060391. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060391

195. Xu J, Fang L, Chen J, et al. Real-life effects, complications, and outcomes in 39 critically ill neonates receiving continuous kidney replacement therapy. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(9):3145–3152. doi: 10.1007/s00467-023-05944-8

196. Xu J, Sun Y, Zhang W, et al. The efficacy and safety of continuous blood purification in neonates with septic shock and acute kidney injury: a two-center retrospective study. *Eur J Pediatr*. 2024;183(2):689–696. doi: 10.1007/s00431-023-05336-y

197. Yaşın N, Kaşıkçı M, Çelik HT, et al. Impact of clinical pharmacist-led intervention for drug-related problems in neonatal intensive care unit a randomized controlled trial. *Front Pharmacol*. 2023;14:1242779. doi: 10.3389/fphar.2023.1242779

198. Yang L-F, Ding J-C, Zhu L-P, et al. Continuous renal replacement therapy rescued life-threatening capillary leak syndrome in an extremely-low-birth-weight premature: a case report. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):116. doi: 10.1186/s13052-021-01067-8

199. Yilmaz A, Kaya N, Gonen I, et al. Evaluating of neonatal early onset sepsis through lactate and base excess monitoring. *Sci Rep*. 2023;13(1):14837. doi: 10.1038/s41598-023-41776-0

200. Zelellw DA, Dessie G, Worku Mengesha E, et al. A systemic review and meta-analysis of the leading pathogens causing neonatal sepsis in developing countries. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6626983. doi: 10.1155/2021/6626983

ОБ АВТОРАХ

Юрий Станиславович Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: Jalex1963@mail.ru

Екатерина Николаевна Балашова, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии им. проф. А.Г. Антонова, Институт неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; доцент кафедры неонатологии Института профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия; ORCID: 0000-0002-3741-0770; eLibrary SPIN: 1335-1489; e-mail: katbal99@gmail.com

AUTHORS' INFO

Yuri S. Alexandrovich, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2131-4813; eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: Jalex1963@mail.ru

Ekaterina N. Balashova, MD, PhD, Leading Researcher of the NICU named after Professor A.G. Antonov of the Institute of Neonatology and Pediatrics National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Associate Professor of the Department of Neonatology of the Institute of Professional Education National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-3741-0770; eLibrary SPIN: 1335-1489; e-mail: katbal99@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Ирина Владимировна Боронина, канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия; ORCID: 0000-0003-2266-3297; eLibrary SPIN: 8900-0990; e-mail: irinaboronina@bk.ru

Анна Никитична Завьялова, д-р. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-9532-9698; eLibrary SPIN: 3817-8267; e-mail: anzavjalova@mail.ru

Любовь Святославовна Золотарева, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела детской реконструктивной и пластической хирургии Института материнства и детства, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; ORCID: 0000-0001-7662-8257; eLibrary SPIN: 4553-0869; e-mail: l_zolotareva@mail.ru

Дмитрий Олегович Иванов, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

Олег Константинович Кирилочев, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, Астрахань, Россия; ORCID: 0000-0003-2821-7896; eLibrary SPIN 5463-3997; e-mail: kirilochevoleg@gmail.com

Иван Александрович Лисица, ассистент кафедры общей медицинской практики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0003-3501-9660; eLibrary SPIN: 4937-7071; e-mail: ivan_lisitsa@mail.ru

Анастасия Ивановна Макулова, канд. мед. наук, руководитель центра неонатальной нефрологии и диализа, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения Москвы; доцент кафедры педиатрии им. академика М.Я. Студеникина лечебного факультета, ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ORCID: 0000-0001-9952-3159; e-mail: mak-ulova@mail.ru

Петр Иванович Миронов, д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; ORCID: 0000-0002-9016-9461; eLibrary SPIN: 5617-6616; e-mail: mironovpi@mail.ru

AUTHORS' INFO

Irina V. Boronina, MD, PhD, Associate Professor, Head Dept of Anesthesiology and Resuscitation, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Voronezh, Russia; ORCID: 0000-0003-2266-3297; eLibrary SPIN: 8900-0990; e-mail: irinaboronina@bk.ru

Anna N. Zavyalova, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases with a Course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-9532-9698; eLibrary SPIN: 3817-8267; e-mail: anzavjalova@mail.ru

Lyubov S. Zolotareva, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Reconstructive and Plastic Surgery, Institute of Motherhood and Childhood, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-7662-8257; eLibrary SPIN: 4553-0869; e-mail: l_zolotareva@mail.ru

Dmitry O. Ivanov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology Postgraduate Education Rector, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: spb@gpma.ru

Oleg K. Kirilochev, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Head, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russia; ORCID: 0000-0003-2821-7896; eLibrary SPIN 5463-3997; e-mail: kirilochevoleg@gmail.com

Ivan A. Lisitsa, Assistant Professor, Department of General Medical Practice, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0003-3501-9660; eLibrary SPIN: 4937-7071; e-mail: ivan_lisitsa@mail.ru

Anastasiya I. Makulova, MD, PhD, Head of the Center for Neonatal Nephrology and Dialysis, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky of the Moscow Department of Health; Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician M.Ya. Studenikin, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0001-9952-3159; e-mail: mak-ulova@mail.ru

Petr I. Mironov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, of the Department of anesthesiology, Bashkortostan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia; ORCID: 0000-0002-9016-9461; eLibrary SPIN: 5617-6616; e-mail: mironovpi@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Регина Агзамовна Осокина, врач клинический фармаколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия; ORCID: 0009-0007-1513-2865; eLibrary SPIN: 9435-7723; e-mail: raosokina@bakulev.ru

Екатерина Юрьевна Павловская, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9960-7141; eLibrary SPIN: 4308-6025; e-mail: l.pavlovskaya@yandex.ru

Дмитрий Александрович Попов, профессор РАН, д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики ИПКВК и ПО, заведующий Микробиологической (бактериологической) лабораторией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия; ORCID: 0000-0003-1473-1982; eLibrary SPIN: 6694-6714; e-mail: dapopov@bakulev.ru

***Константин Викторович Пшениснов**, д-р мед. наук, профессор, кафедра анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID: 0000-0003-1113-5296; eLibrary SPIN: 8423-4294; e-mail: Psh_K@mail.ru

Вера Алексеевна Сергеева, д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ИНО, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия; ORCID: 0000-0002-2947-2859; e-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Константин Владимирович Середняков, канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2213-0477; eLibrary SPIN: 1726-6155; e-mail: spbny@yahoo.com

Лариса Арзумановна Федорова, канд. мед. наук, доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0001-9747-762X; eLibrary SPIN: 5474-0902; e-mail: arslarissa@rambler.ru

Анна Владимировна Агафонова, ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2611-3949; e-mail: anna060bm@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Regina A. Osokina, Clinical Pharmacologist A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia; ORCID: 0009-0007-1513-2865; eLibrary SPIN: 9435-7723; e-mail: raosokina@bakulev.ru

Ekaterina Yu. Pavlovskaya, Assistant Professor, Department of Anaesthesiology, Reanimatology and Emergency Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9960-7141; eLibrary SPIN: 4308-6025; e-mail: l.pavlovskaya@yandex.ru

Dmitry A. Popov, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology with a Course of clinical Laboratory Diagnostics, head of the Microbiological (bacteriological) laboratory A.N. Bakulev, National Medical Research Center of Russian Federation, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-1473-1982; eLibrary SPIN: 6694-6714; e-mail: dapopov@bakulev.ru

***Konstantin V. Pshenishnov**, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Postgraduate Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2, Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; ORCID: 0000-0003-1113-5296; eLibrary SPIN: 8423-4294; e-mail: Psh_K@mail.ru

Vera A. Sergeeva, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Department of Anesthesia, Reanimation and Intensive Therapy, Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia; ORCID: 0000-0002-2947-2859; e-mail: verasergeeva1973@icloud.com

Konstantin V. Serednyakov, MD, PhD, Assistant Professor, Departments of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2213-0477; eLibrary SPIN: 1726-6155; e-mail: spbny@yahoo.com

Larisa A. Fedorova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-9747-762X; eLibrary SPIN: 5474-0902; e-mail: arslarissa@rambler.ru

Anna V. Agafonova, Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics Department Resident Doctor, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2611-3949; e-mail: anna060bm@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author