



ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СЕПСИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Турдиева Зарина Азизовна

Мидхатова Гузаль Захриддин қизи

Студентка

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт,

Каратаева Лола Абдуллаевна

Научный руководитель: доцент кафедры патологической
анатомии, Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт.

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.10418724>

ARTICLE INFO

Received: 13th December 2023

Accepted: 20th December 2023

Online: 21th December 2023

KEY WORDS

Цитокины, иммуноглобулин,
прокальцитонин,
неонатальный сепсис.

ABSTRACT

Неонатальный сепсис — серьезное заболевание, при котором возбудители проникают в кровоток, размножаются и производят токсины, оказывая вредное воздействие на здоровье новорожденных. В зависимости от времени возникновения его делят на два типа. Сепсис с ранним началом возникает в течение 72 часов после рождения, а сепсис с поздним началом начинается через 72 часа после родов. Неонатальный сепсис продолжает оставаться распространенным и значительным бременем для здравоохранения, особенно у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (вес при рождении менее 1500 граммов). Хотя антибиотикопрофилактика во время родов значительно снизила заболеваемость стрептококковой инфекцией группы В с ранним началом, она по-прежнему остается основной причиной неонатального сепсиса. Поскольку признаки и симптомы неонатального сепсиса неспецифичны, ранняя диагностика и своевременное лечение остаются проблемой.

Неонатальный сепсис связан с тяжелой заболеваемостью и смертностью в неонатальном периоде. Клинические проявления варьируются от субклинической инфекции до тяжелой местной или системной инфекции. В зависимости от времени начала неонатальный сепсис подразделяют на три группы: неонатальный сепсис с ранним началом, неонатальный сепсис с поздним началом и неонатальный сепсис с очень поздним началом. Было замечено, что частота неонатального сепсиса с ранним началом снижалась при лечении антибиотиками во время родов. Однако заболеваемость неонатальным сепсисом с поздним началом увеличилась с увеличением выживаемости недоношенных детей и детей с очень низкой массой тела. Источником возбудителя может быть заражение внутриутробно, но также может быть заражение из



материнской флоры, больницы или сообщества. К факторам риска относятся недоношенность, малая масса тела при рождении, хориоамнионит, преждевременное длительное излитие околоплодных вод, реанимация, низкий балл по шкале APGAR, невозможность грудного вскармливания, длительное пребывание в стационаре и инвазивные процедуры. Сепсис — это системная инфекция, вызываемая возбудителями, проникающими в кровообращение, размножающимися и размножающимися в нем и продуцирующими токсины, приводящими к серьезным заболеваниям и неонатальной смерти. Уровень заболеваемости составляет около 0,1-1% среди живорожденных, что составляет 16,4% детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ). Частота длительной госпитализации достигает 30%, а смертность - 10-50%. Неонатальный сепсис делили на сепсис с ранним началом (СРН) и сепсис с поздним началом (СПН). СРН относится к времени начала заболевания в течение 72 часов после рождения, что часто связано с внутриутробной и интранатальной инфекцией. Время начала СПН составляет 72 часа после рождения, обычно это внутрибольничная или внебольничная инфекция.

В состоянии СРН мать инфицирована еще до родов. Возбудитель может заразить плод через плаценту. Он также может вызвать аспирационную пневмонию при вдыхании загрязненных бактериями околоплодных вод или влажностного секрета в матке или во время родов после преждевременного излития плодных оболочек. Мартус Дж.А. и др. показали, что основными факторами риска СРН были аборт в анамнезе у матери, лейкоциты $>15 \times 10^9/\text{л}$, преждевременное излитие околоплодных вод >18 часов, С-реактивный белок (СРБ) $>1,5$ мг/л, температура тела $>38^\circ\text{C}$, пренатальный прием антибиотиков, хориоамнионит, эндометрит, неонатальная низкая оценка по шкале Апгар и низкий гестационный возраст (частота доношенных детей составила 0,6)%, а частота недоношенных детей <28 недель составила 16,6%). Кроме того, внутричерепное кровоизлияние также тесно связано с сепсисом. Исследование факторов риска СРН у новорожденных с низкой массой тела при рождении, проведенное Израильской сетью неонатального сотрудничества, показало, что отсутствие дородового ухода, отсутствие амнионита при преждевременном излитии плодных оболочек > 24 часов или амнионита при преждевременном излитии плодных оболочек <24 часа и реанимация в родильном зале были связаны с СРН, но не с применением кортикостероидов и гестационным возрастом. Если одновременно существуют преждевременное излитие околоплодных вод и амнионит, риск в восемь раз выше, чем при их наличии по отдельности.

СПН часто встречается у новорожденных с катетеризацией центральных вен в отделениях интенсивной терапии новорожденных (ОИТН), особенно у новорожденных с чрезвычайно низкой массой тела при рождении (ЧНМТ) <1000 г, недоношенных детей и детей, находящихся на полном парентеральном питании и искусственной вентиляции легких. В отделениях интенсивной терапии из-за длительного пребывания в больнице и тяжелобольных новорожденных, хотя страны приняли ряд профилактических мер. $< a i=3>8$ Внутрибольничные инфекции по-прежнему остаются проблемой в отделениях интенсивной терапии во всем мире. Частота неонатальных нозокомиальных инфекций составляет 30%, а 40% неонатальных смертей приходится на развивающиеся страны.



Хотя внутрибольничную инфекцию трудно ликвидировать, ее можно предотвращать и контролировать. Бразильские ученые изучили факторы риска внутрибольничной инфекции в отделениях интенсивной терапии. Помимо передачи через плаценту, они классифицировали все интранатальные и постгоспитальные инфекции как внутрибольничные инфекции. Частота нозокомиальных инфекций составила 34%, из которых 68,2% составляли инфекции кровотока. Венерические заболевания у матери, отслойка плаценты, масса тела <1500 г, питание родителей, подкожный постоянный катетер, центральная венозная катетеризация и искусственная вентиляция легких были независимыми факторами риска.

Существуют разные сообщения о возбудителях неонатального сепсиса в стране и за рубежом. Группа В Стрептококк была основным возбудителем СРН, зарегистрированного в развитых странах в 1970-х годах, а смертность составляла 55%.< a i=3>12J3 С 1992 года Американская академия педиатрии разработала рекомендации по использованию антибиотиков. во время родов для предотвращения инфекции стрептококка у новорожденных. В 2002 году рекомендации рекомендовали проводить скрининг инфекции стрептококка у беременных женщин на сроке 35–37 недель беременности и рекомендовали пенициллин в качестве препарата первой линии для интранатальной терапии антибиотиками. После этого СРН, вызванная инфекцией стрептококка, значительно снизилась. Согласно статистике США, уровень заболеваемости снизился с 2/1000 живорождений в 1996 году до 0,36/1000 в 2005 году. Другими грамположительными бактериями, вызывающими СРН, были Staphylococcus aureus, Enterococcus, Streptococcus pneumoniae, 18-16 и т. д. Enterobacter, Salmonella, Klebsiella pneumoniae имела тенденцию к росту, особенно у детей с симптомами лихорадки. Другие грамотрицательные бактерии, вызывающие неонатальный сепсис, включают Escherichia coli и т. д. При ОНМТ 65% матерей до родов принимали антибиотики, поэтому инфекция стрептококка постепенно снижалась. Независимо от СРН или СПН, инфекция.

В последние годы наблюдение за септическими возбудителями во многих больницах Китая показало, что стафилококк был основным возбудителем, за которым следовал 20,19. возбудителей у детей при интубации трахеи и искусственной вентиляции легких. При разнообразии используемых антибиотиков патогенные бактерии сильно изменились за последние десять лет. Serratia и Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, в основном распространены при пренатальной или интранатальной инфекции. Основными являются грамотрицательные бациллы, такие как кишечная палочка преимущественно обнаруживается при гнойной инфекции кожи, а грамотрицательные палочки, главным образом, Золотистый стафилококк (ЦНС) преимущественно обнаруживается у недоношенных детей, особенно у пациентов с длительной артериовенозной катетеризацией. Стафилококк и стрептококк встречались редко. Благодаря широкому использованию антибиотиков в последние годы заболеваемость неонатальным сепсисом, вызванным условно-патогенными микроорганизмами, постепенно увеличивалась, а количество устойчивых к лекарствам штаммов значительно увеличилось, демонстрируя тенденцию к множественной лекарственной устойчивости.



У младенцев, перенесших бактериальные инфекции, не наблюдаются специфические признаки и симптомы вирусного заболевания ни аденовируса, ни энтеровируса. Симптомы вирусного заболевания проявляются очень быстро, в течение нескольких дней после рождения.

Клинические симптомы неонатальной сепсиса часто неспецифичны, и посев крови является золотым стандартом диагностики септицемии, но посев крови не может дать немедленных результатов. Некоторые дети использовали антибиотики перед посевом крови, что затрудняет раннюю диагностику. Количество лейкоцитов, классификация нейтрофилов и повышение уровня стрептококка не являются специфичными для септицемии, поэтому ученые в стране и за рубежом стремятся изучить более чувствительные индикаторы для ранней диагностики. Клинические проявления варьируются от едва заметных симптомов до глубокого септического шока. Признаки и симптомы сепсиса неспецифичны и включают температурную нестабильность, преимущественно лихорадку, раздражительность, вялость, учащенное дыхание, хрипение, гипоксию, плохое питание, тахикардию, плохую перфузию и гипотонию.

Прокальцитонин (ПКТ) представляет собой предшественник кальцитонина, гликопротеин, содержащий 116 аминокислотных остатков, который вырабатывается в печени и не может быть обнаружен в нормальной плазме человека. Его продукция аналогична продукции белка острой фазы, и увеличение связано с бактериальной инфекцией. ПКТ плазмы детей с системной бактериальной инфекцией /септицемия повышена, тогда как ПКТ у детей с вирусной инфекцией или бактериальной колонизацией в норме или несколько повышен. Его специфичность, чувствительность и прогностическая ценность были лучше, чем IL-6 и количества лейкоцитов. ПКТ новорожденных физиологически повышался в первые сутки после рождения, пиковое значение возвращалось к норме через 18-30 часов после рождения и возвращалось к норме через 48 часов после рождения, а через 3 дня было аналогично таковому у взрослых. В экспериментах на животных было обнаружено, что пиковое значение ПКТ, равное 12 часам, можно было обнаружить в плазме через 2 часа после инъекции эндотоксина, что более чем в 100 раз превышало нормальное значение. Однако уровень СРБ увеличивался через 12 часов после заражения и достигал максимума через 20-72 часа. После инфекционного контроля ПКТ и СРБ снизились до нормальных значений через 2-3 дня и через 3-7 дней соответственно. ПКТ часто значительно увеличивается у детей с септическим шоком, что связано с тяжестью органной недостаточности и смертностью. Снижение уровня ПКТ через 24 часа после лечения указывает на хороший прогноз. Хотя многие исследования в стране и за рубежом подтверждают, что повышение уровня ПКТ в плазме при системных бактериальных инфекциях инфекция/септицемия возникает раньше, чем изменения температуры тела, количества лейкоцитов и СРБ. Его можно использовать в качестве важного показателя для ранней диагностики и оценки лечебного эффекта у пациентов с тяжелой системной инфекцией или неудачей, но поскольку ПКТ сильно колеблется в течение 3 дней после рождения, диагностическая ценность СРБ все еще остается спорной.

Уровни СРБ повышаются при воспалительных состояниях, включая сепсис. Существует очень много неинфекционных воспалительных состояний, при которых



уровень СРБ повышен, включая лихорадку у матери, дистресс плода, стрессовые роды, перинатальную асфиксию, аспирацию мекония и внутрижелудочковое кровоизлияние. Сам по себе СРБ не может диагностировать неонатальный сепсис из-за низкой чувствительности и специфичности. Если уровень СРБ постоянно остается нормальным, то бактериальный неонатальный сепсис маловероятен. Это также помогает контролировать продолжительность антибиотикотерапии при сепсисе.

Цитокины, такие как IL и фактор некроза опухоли (ФНО), являются важными медиаторами воспаления при системной инфекции. IL-шок является основным фактором, который заставляет В-клетки секретировать иммуноглобулин и Т-клетки активироваться и пролиферировать, а также является основным цитокином, который стимулирует гепатоциты синтезировать и высвободить белки острой фазы. Он выделялся через 60 минут после заражения, а симптомы сепсиса значительно усиливались за 2 дня до возникновения сепсиса, что можно использовать как показатель для ранней диагностики септицемии. IL-8 в основном продуцируется эндотелиальными клетками, мононуклеарными макрофагами и Т-клетками и обладает хемотаксисом по отношению к нейтрофилам и лимфоцитам. ФНО вырабатывается макрофагами и активированными клетками. Он оказывает противои инфекционное, вызывающее воспаление и противоопухолевое действие. Турецкие ученые сравнили значение ПКТ, СРБ, IL-6, IL-8 и TNF-Q в диагностике и прогнозе неонатальной септицемии. Результаты показали, что вышеуказанные маркеры в группе септицемии были достоверно выше, чем у нормальных новорожденных до лечения. Авторы полагают, что ПКТ и ФНО превосходят СРБ, IL-6 и IL-8 по чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности, отрицательной прогностической ценности и диагностической ценности в диагностике неонатальной септицемии.

Ингибирующий белок структурно связан с семейством ингибиторов сериновых протеаз, которые в основном синтезируются в печени и играют важную роль в противовоспалительных процессах и инфекциях. Уровень в плазме при сепсисе взрослых обратно пропорционален смертности. Этот индекс не имел ничего общего с гестационным сроком и дневным возрастом. Он значительно снижается при неонатальной септицемии и постепенно увеличивается через 4–12 часов лечения антибиотиками. Ингибирующий белок в группе септицемии с положительной культурой крови был значительно ниже, чем в группе септицемии с отрицательной культурой крови. Когда критическое значение составляло 177nshadow L, чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность составляли 89,5%, 99%, 95% и 98% соответственно.

Другие индикаторы, связанные с ранней диагностикой септицемии, включают растворимую молекулу межклеточной адгезии 1 (SICAM 1), ПЦР с универсальным праймером 16 гена срПНК, количество ядродержащих эритроцитов и так далее. ICAM 1 существует в эндотелиальных клетках сосудов, фибробластах и некоторых эпителиальных клетках, опосредуя адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. SICAM 1 в основном возникает в результате отшелушивания молекул адгезии на



поверхности клеток. Цитотоксины и цитокины могут усиливать экспрессию SICAM 1 во время инфекции и играть важную роль в регуляции активности лейкоцитов на ранней стадии воспаления. Раньше всегда считалось, что увеличение количества ядродержащих эритроцитов связано с увеличением уровня эритропоэтина (ЭПО), вызванным гипоксией, но Dulay AT и др. установили, что увеличение количества ядродержащих эритроцитов в раннем постнатальном периоде является отражением прямого воздействия медиаторов воспаления в матке, а его высвобождение тесно связано с внутриутробным воспалением и уровнем IL в пуповинной крови, но не имеет ничего общего с уровнем рН, ЭПО и кортизола и имеет диагностическое значение для СРН. Универсальный праймер 16 срРНК в качестве нового диагностического показателя неудачной ПЦР постепенно привлек внимание ученых в стране и за рубежом. Индийские учёные подтвердили, что его чувствительность и специфичность составляют более 96% по сравнению с результатами посева крови до лечения антибиотиками, что может обеспечить чувствительную основу для ранней этиологической диагностики септицемии.

Хотя приведенные выше индексы относятся к септицемии, большинство из них находится на стадии исследования. В настоящее время основными показателями диагностики неонатальной септицемии являются количество и классификация лейкоцитов в крови, а также посев крови. Хотя во многих больницах проводится выявление ПКТ Клиническое применение ограничено из-за высокой стоимости. В большинстве случаев наблюдается легкая ассоциация тромбоцитопении у грамположительных микроорганизмов по сравнению с грибковыми или грамотрицательными организмами, где наблюдается высокая частота тромбоцитопении.

Стандартный метод экстракции Фуллера был наиболее доступным методом быстрого обнаружения. В настоящее время подозрительные колонии отбирают из чашек с агаром. Углеводные части стрептококков группы В реагируют со специфической частью стафилококка и вызывают коагуляцию, видимую макроскопически. Положительный результат проявляется в течение 6 часов. Однако большинство результатов оказываются положительными в течение 24 часов.

Подбор подходящих антибиотиков по результатам посева крови и тестов на лекарственную чувствительность является идеальным методом лечения неонатальной септицемии, однако бактериальный посев не может дать быстрого результата. Антибиотики часто подбираются на основе опыта работы в клинике. Неизбежно, что релевантность не является сильной. Стафилококки были первым возбудителем неонатальной септицемии, из которых основным возбудителем был коагулазонегативный стафилококк (КНС). Однако КНС, как правило, устойчив к пенициллину, ампициллину, оксациллину и эритромицину, а уровень резистентности возрастает к цефтриаксону и цефазолину. Хотя он очень чувствителен к ванкомицину, были обнаружены ванкомицин-резистентные энтерококки, поэтому ортоклоксациллин является препаратом первого выбора при инфекции КНС. Ванкомицин следует применять исходя из этиологической основы. Инфекции, вызванные метициллин-резистентной ЦНС (MRCNS) и метициллин-резистентным золотистым стафилококком



(MRSA), устойчивы ко многим антибиотикам, чувствительны к ванкомицину и частично чувствительны к амикацину, гентамицину, рифампицину, тетрациклину и офлоксацину. Однако из-за ограничений в неонатальном лечении только ванкомицин может использоваться в качестве препарата первого выбора при инфекциях MRCNS и MRSA.41

Цефалоспорины третьего поколения, такие как цефотаксим, цефтазидим и цефтриаксон, могут использоваться для лечения грамотрицательных бацилл, которые не продуцируют В-лактамазы расширенного спектра действия. Для тех, кто производит В-лактамазы расширенного спектра действия, использовались сложные лекарственные формы с синергистами, такими как цефоперазон/сульбактам, или другие антибиотики, устойчивые к В-лактамазы расширенного спектра действия, такие как имипенем, меропенем и т. д., но эти препараты были дорогими и не использовались в качестве препаратов первой линии.

Группа В *Streptococcus* и *Escherichia coli* являются наиболее распространенные причины как раннего, так и позднего сепсиса, примерно две трети инфекций с ранним началом. Комбинация ампициллина и гентамицина эффективна при лечении наиболее распространенных микроорганизмов. В случае новорожденных с подозрением на менингит к ампициллину и гентамицину добавляют цефалоспорины расширенного спектра действия, такие как цефотаксим.

Пневмонию с ранним началом в возрасте до семи дней лечат эмпирически с применением ампициллина и гентамицина. Цефалоспорины третьего поколения обычно не следует применять при сепсисе или пневмонии с ранним началом. карбапенемы обычно не используются из-за устойчивых к карбапенемам *Enterobacteriaceae*.

После идентификации возбудителей лечение следует реорганизовать в зависимости от типа и чувствительности. При рассмотрении схем лечения у детей с бактериемией и сепсисом, возникшим на фоне СГБ, гентамицин часто применяют в сочетании с ампициллином или пенициллином, однако данных недостаточно, чтобы предположить, что добавление аминогликозидов улучшает результат. Однако обычной практикой является использование комбинации этих двух препаратов в первые несколько дней лечения, а затем продолжение лечения только ампициллином или пенициллином. Хотя одного ампициллина достаточно для лечения моноцитогенеза L., аминогликозиды проявляют синергические эффекты. Энтерококки следует лечить антибиотиком, содержащим пенициллин, и к лечению можно добавить аминогликозиды, если документально подтвержден синергический эффект. Терапию аминогликозидами можно прекратить, если результаты посева оказываются стерильными. Ампициллин-резистентные энтерококковые инфекции можно лечить ванкомицином без добавления аминогликозидов. В *S. aureus*, ванкомицин используется для лечения до тех пор, пока не будет установлен профиль чувствительности, в то время как лечение продолжается у пациентов с MRSA. Если обнаружен MSSA, цефазолин можно использовать в качестве альтернативного лечения при состояниях, отличных от инфекций ЦНС и эндокардита. Коагулазонегативные стафилококковые инфекции требуют лечения ванкомицином. Для лечения грамотрицательных кишечных бактериальных инфекций достаточно ампициллина (при чувствительности) или



аминогликозида. Однако при подозрении на менингит следует использовать цефалоспорины третьего или четвертого поколения (например, цефотаксим, цефтазидим или цефепим, если возбудителем является *Pseudomonas spp*) или карбапенем. Карбапенем является лучшим вариантом лечения штаммов *Enterobacteriaceae*, которые продуцируют бета-лактамазы расширенного спектра действия, хотя можно также рассмотреть возможность применения цефепима. Инфекции, вызванные штаммами *Enterobacteriaceae*, продуцирующими карбапенемазу, лечат колистином в дополнение к карбапенему, или высоким дозам тигециклина, или схеме, содержащей аминогликозида. При лечении анаэробных инфекций целесообразно применение клиндамицина, ампициллина + сульбактама или метронидазола; если присутствует поражение ЦНС, предпочтительным является метронидазол. При оценке грибковых инфекций дезоксихолат амфотерицина В является препаратом первого выбора для лечения инвазивного кандидоза. Флуконазол можно использовать в качестве альтернативной терапии при лечении пациентов с чувствительными грибковыми инфекциями и пациентов без профилактического лечения. В лечении можно использовать липосомальный амфотерицин или эхинокандин (каспофунгин или микафунгин).

Одно рандомизированное клиническое исследование показало, что местное применение смягчающих средств снижает вероятность заражения кровотока у недоношенных детей. Но это не влияет на смертность и незначительно влияет на распространенность сепсиса. Он вызывает местное раздражение и в дальнейшем не рекомендуется.

С 1980-х годов внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) широко используется для клинической профилактики и лечения септицемии у недоношенных детей, опубликовано большое количество статей о его эффективности. Однако результаты исследования, проведенного Сетью неонатального сотрудничества в 1994 году, показали, что ВВИГ не смогли снизить частоту внутрибольничных инфекций, а польза ВВИГ для борьбы с инфекциями все еще оставалась неопределенной. Поскольку MRCNS является основным возбудителем СПН, для профилактики и лечения ПНС из донорской крови выделяют иммуноглобулин (INHA21) с высоким титром стафилококковых антител. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое наблюдение III фазы было проведено среди 1983 недоношенных детей с массой тела 500–1250 г в США. INHA21 750 мг/кг или плацебо вводили соответственно. Вероятность септицемии, вызванной *Staphylococcus aureus*, а также инфекции *Candida* и смертности, снизилась в группе лечения, но разница не была статистически значимой.

Тяжело инфицированные новорожденные быстро истощают ограниченный костномозговой колониестимулирующий фактор (BM-CSF) в резервном пуле костного мозга, что приводит к гранулоцитопении. BM-CSF может увеличивать абсолютное количество нейтрофилов и усиливать хемотаксис, фагоцитоз и реакцию респираторного взрыва нейтрофилов. Профилактическое введение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) позволяет предотвратить инфекцию при возникновении нейтропении у новорожденных со сроком



беременности менее 32 недель ($<1,7 \times 10^9 < a i=2> / L$) или имеется риск постнатальной нейтропении.

Кроме того, поскольку недоношенных детей часто лечат антибиотиками, легко вызвать дисбаланс кишечной флоры и увеличить риск септицемии и неонатального некротизирующего энтероколита (НЭК). Недоношенные дети также склонны к пищевой непереносимости. Пробиотики улучшают нутритивный статус за счет улучшения толерантности кишечника к кормлению, снижения потребности в парентеральном питании и подавления роста кишечных патогенных бактерий. Семьдесят один барьерный эффект слизистой оболочки кишечника на бактерии и продукты их жизнедеятельности был усилен, а защитный иммунитет усилился. Пробиотики могут снизить заболеваемость септицемией, НЭК и применением антибиотиков, однако этот вывод до сих пор вызывает споры у зарубежных ученых. Неонатальный сепсис часто сопровождается нарушением свертываемости крови, что приводит к полиорганной недостаточности. Активный протеин С может ингибировать выработку тромбина и улучшать микроциркуляцию в этом процессе. Польские ученые успешно вылечили доношенного новорожденного с септицемией с полиорганной недостаточностью, используя активный протеин С в качестве адъювантной терапии. Все показатели свертываемости крови нормализовались через 6 часов лечения, а дети выздоровели через 4 дня лечения.

Хотя активный протеин С может снизить смертность детей с тяжелой септицемией, существуют побочные реакции на кровотечение. Де Каролис, член парламента и др. сообщили, что недоношенный ребенок с тяжелой сепсисом в течение 28 дней достиг хороших результатов после 96 часов лечения инактивированным протеином С. Поэтому рекомендуется использовать активный протеин С при адъювантном лечении тяжелой неонатальной септицемии.

Хотя появляется все больше и больше адъювантных методов лечения септицемии, они по-прежнему основаны на чувствительных антибиотиках, а курс лечения антибиотиками обычно составляет 10–14 дней. Для тех, у кого есть подозрение на септицемию, но без роста бактерий в посевах крови и без менингита, курс антибиотиков может быть соответствующим образом сокращен. Сравнивая эффекты 4-7-дневных курсов антибиотиков при подозрении на неонатальную сепсис с отрицательной культурой крови, было обнаружено, что между двумя методами не было разницы в улучшении симптомов.

References:

1. Кузнецов М.В., Мухомадьяй С., Ли С., Уолш Э.М., Пуополо К.М. Время до положительного результата неонатальных культур крови при раннем сепсисе. *Pediatr Infect Dis J.* июль 2020 г.;39(7):634–40. doi: 10.1097/INF.0000000000002632.
2. Кучова П., Кантор Л., Фисерова К., Ласак Дж., Родерова М., Колар М. Бактериальные патогены и оценка пороговых значений для определения ранней и поздней неонатальной инфекции. *Антибиотики (Базель).* 9 марта 2021 г.;10(3):278. doi: 10.3390/antibiotics10030278.



3. Sgro M, Shah PS, Campbell D, Tenuta A, Shivananda S, Lee SK, et al. Early-onset neonatal sepsis: rate and organism pattern between 2003 and 2008. *J Perinatol*. 2011 Dec;31(12):794–8. doi: 10.1038/jp.2011.40.
4. Martius JA, Roos T, Gora B, Oehler MK, Schrod L, Papadopoulos T, et al. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999 Aug;85(2):151–8. doi: 10.1016/S0301-2115(99)00018-4.
5. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, Reichman B, Lerner-Geva L, et al. Epidemiology and risk factors for early onset sepsis among very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jul;201(1):38e1–6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.03.006.
6. Донг Ю, Шпеер К.П. Неонатальный сепсис с поздним началом: последние события. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100:F257–63
7. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018. [Accessed Apr 9 2020]. Available at: http://www.neonatology.org.tr/wpcontent/uploads/2017/12/yenidogan_enfeksiyonlari_tan%C4%B1_ve_tedavi_rehberi_2018.pdf.
8. Lawn JE, Cousens S, Zupan J Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005;365:891–900.
9. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries 2000-2013. *Bull World Health Organ*. 2015;93:19–28.
10. Kostlin-Gille N, Hartel C, Haug C, Gopel W, Zemlin M, Muller A, et al. Epidemiology of early and late onset neonatal sepsis in very low birthweight infants: data from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Mar 1;40(3):255–9. doi: 10.1097/INF.0000000000002976.