

Клинические рекомендации

## **Сепсис новорождённых**

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: P36.0, P36.1, P36.2, P36.3, P36.4, P36.5, P36.8, P36.9

Возрастная группа: дети

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН)
- Ассоциация детских анестезиологов-реаниматологов России

УТВЕРЖДАЮ

Председатель Совета Российского общества  
неонатологов, д.м.н., заведующий отделением  
реанимации и интенсивной терапии им.  
профессора А.Г. Антонова Института  
неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. академика В.И. Кулакова» Минздрава  
России



О.В. Ионов

Дата

УТВЕРЖДАЮ

Президент Ассоциации детских  
анестезиологов-реаниматологов России,  
д.м.н., заведующий отделением  
анестезиологии и реанимации Научно-  
практического Центра детской  
психоневрологии ДЗМ



А.В. Диордиев

Дата



## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	9
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	11
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..	12
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	13
2.1 Жалобы и анамнез .....	15
2.2 Физикальное обследование.....	15
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	15
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	22
2.5 Иные диагностические исследования .....	24
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	25
3.1. Консервативное лечение .....	25
3.2 Хирургическое лечение.....	51
3.3 Иное лечение .....	51
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.....	51

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	51
6. Организация оказания медицинской помощи .....	53
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	54
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	54
Список литературы.....	56
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	71
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	75
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	79
Приложение А3.1. Связанные документы .....	79
Приложение А3.2. Показатели нейтропении у новорождённых в зависимости от массы тела и постконцептуального возраста .....	80
Приложение А3.3. Шаблон обоснования диагноза «Сепсис новорожденного» для оформления истории болезни.....	81
Приложение А3.4. Схемы применения противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J) для лечения сепсиса у новорождённых .....	83
Приложение А3.5. Суточная потребность в жидкости у новорождённых в зависимости от срока гестации и постконцептуального возраста (мл/г) .....	87
Приложение А3.6. Дозы препаратов для кардиотонической поддержки .....	87
Приложение А3.7. Стартовые параметры инвазивной искусственной вентиляции лёгких в зависимости от особенностей течения заболевания .....	88
Приложение А3.8. Среднее артериальное давление у новорождённых в зависимости от срока гестации и постконцептуального возраста .....	89
Приложение А3.9. Препараты, используемые для премедикации с целью интубации трахеи.....	89
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	90

Приложение В. Информация для пациента .....	91
Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	93
Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния nSOFA .....	93
Приложение Г2. Шкала оценки тяжести полиорганной дисфункции у новорожденных с низкой массой тела при рождении.....	95
Приложение Г3. Модифицированная шкала оценки тяжести полиорганной дисфункции у новорожденных.....	97

## Список сокращений

ВПС	– врожденный порок сердца
ГВ	– гестационный возраст
ЗПТ	– заместительная почечная терапия
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ЛС	– лекарственное средство
МПК	– минимальная подавляющая концентрация
ОПП	– острое почечное повреждение
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ОЦК	– объем циркулирующей крови
ПВВГД	– продлённый вено-венозный гемодиализ
ПВВГДФ	– продлённая вено-венозная гемодильтрация
ПВВГФ	– продлённая вено-венозная гемольтрация
ПКТ	– прокальцитонин
ПОД	– полиорганная дисфункция
ПОН	– полиорганная недостаточность
ПП	– парентеральное питание
ПТИ	– протромбиновый индекс
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование
СВ	– сердечный выброс
СИ	– сердечный индекс
СРБ	– С-реактивный белок
СШ	– септический шок
УО	– ударный объем
ЦВД	– центральное венозное давление
ЦНС	– центральная нервная система
ЧД	– частота дыхания
ЭП	– энтеральное питание
ПД	– перитонеальный диализ
nSOFA	– Neonatal Sequential Organ Failure Assessment – неонатальная модификация шкалы
SOFA	– Sequential Organ Failure Assessment
PEEP	– positive end-expiratory pressure – положительное давление в конце выдоха

## Термины и определения

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

**Септический шок (СШ)** – остро возникшее расстройство гемодинамик, 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 новорождённых** – подтверждённое или подозреваемое угрожающее жизни заболевание, обусловленное генерализацией инфекции и прогрессированием синдрома системной воспалительной реакции на фоне дисрегуляции иммунного ответа, приводящее к развитию полиорганной дисфункцией в первые 28 суток жизни [1-3].

## 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 новорождённого (антенатальное, интранатальное и постнатальное) и входных ворот инфекции [1].

Таблица 1. **Этиология неонатального сепсиса в зависимости от сроков манифестации**

Ранний неонатальный сепсис	Поздний неонатальный сепсис
1. Стрептококки группы В 2. <i>E. coli</i> 3. Коагулазо-негативные стафилококки 4. <i>H. influenza</i> 5. <i>L. Monocytogenes</i>	1. Коагулазо-негативные стафилококки 2. <i>S. aureus</i> 3. <i>E. coli</i> 4. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 5. <i>Pseudomonas</i> 6. <i>Enterobacter</i> 7. <i>Candida</i> spp. 8. Стрептококки группы В 9. <i>Serratia</i> 10. <i>Acinetobacter</i>

При ante- и интранатальном инфицировании большую роль играет флора матери, при постнатальном – госпитальные микроорганизмы.

Известно, что грамотрицательная флора размножается в водных и слабых растворах антисептиков и дезинфицирующие средства (код АТХ D08) (не этанолсодержащих), 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 новорождённых.

Диагноз «неонатальный сепсис» обычно подтверждается положительным высевом из крови, однако, отрицательный результат исследования также не исключает его, поскольку они чаще всего обусловлены использованием антибактериальных препаратов системного действия (код АТХ J01) до забора крови на исследование [2-5].

Грибы рода *Candida* (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida auris* и др.) также могут вызывать генерализованную инфекцию, но в настоящее время неонатальный кандидоз считается другой нозологической единицей (инвазивный кандидоз) и имеет другой шифр в Международной классификации болезней – Р 37.5 [6].

Такие инфекции, специфические для перинатального периода, как урогенитальный и респираторный мико- или уреоплазмоз (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*), хламидийная инфекция (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydophila pneumoniae*), цитомегаловирусная и герпетическая инфекция, токсоплазмоз (*Toxoplasma gondii*) и прочие известны как TORCH-синдром [1, 7, 8]

Самые тяжелые, угрожающие жизни инфекции вызываются полирезистентными микроорганизмами, которых Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) обозначило как «ESCAPE»-патогены (от англ. escape - ускользать, избегать, спастись), поскольку они эффективно «избегают» воздействия антибактериальных препаратов системного действия (код АТХ J01) (табл. 1) [9]. 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 [2,10–14]. В результате реализации эффектов цитокинов формируется фенотип сепсиса с участием неиммунологических звеньев патогенеза с включением в патологический процесс сердечно-сосудистой и дыхательной системы; гормонального, нейронального, биоэнергетического, метаболического и коагуляционного звеньев [12–15].

### *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 опасным вариантом восходящей инфекции является аспирация и заглатывание 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)**

НС является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности у детей первого месяца жизни, что обуславливает существенный социально-экономический ущерб и возрастающую нагрузку на систему здравоохранения [16, 17].

Частота развития сепсиса у новорождённых зависит от множества факторов, основными из которых являются климатические условия, демографическая и экономическая характеристика государства [18]. Вероятность развития фатальных случаев

сепсиса у новорождённых в развивающихся странах значительно выше по сравнению с развитыми [19]

Среди инфекционных заболеваний детского возраста сепсис и септический шок являются ведущей причиной смертности [20]. Согласно международному многоцентровому исследованию в отделениях реанимации и интенсивной терапии педиатрического профиля сепсис встречается у 8,2% пациентов, а общая летальность варьирует от 21 до 50% в зависимости от континента [21].

В США частота раннего неонатального сепсиса с положительным результатом бактериологического исследования составляет 0,3-2 на 1000 живорождений. Только у 3-8% новорожденных сепсис будет подтверждён путём выделения возбудителя.

На основании метаанализа, проведённого в странах с высоким уровнем дохода выявлено, что заболеваемость сепсисом у детей составляла от 22 до 48 тыс. человек в год [21,22]. Частота встречаемости сепсиса у новорождённых в Российской Федерации в доступной литературе не продемонстрирована, что, вероятнее всего, обусловлено тем, что неонатальный сепсис не является основным заболеванием, а осложнением других патологических процессов.

По данным Федеральной службы государственной статистики (2021) заболеваемость бактериальным сепсисом составляет 0,1% среди всех живорождённых. 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 новорождённых 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 новорождённых) составляет 0,06%. Летальность равна 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, 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 являются факторами риска раннего

неонатального сепсиса [24–26]. Факторы риска неонатального сепсиса представлены в табл. 2.

Таблица 2. Факторы риска неонатального сепсиса

Ранний неонатальный сепсис	Поздний неонатальный сепсис
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Колонизация биологических локусов матери гемолитическим стрептококком группы В</li> <li>2. Преждевременный разрыв околоплодных оболочек</li> <li>3. Длительный безводный период (&gt; 12 часов)</li> <li>4. Недоношенность</li> <li>5. Инфекции урогенитального тракта матери</li> <li>6. Хориоамнионит</li> <li>7. Температура тела матери более 38°C за сутки до родов</li> <li>8. Оценка по шкале Апгар менее 6 баллов на первой и пятой минутах жизни</li> <li>9. Нутритивная недостаточность у матери</li> <li>10. Низкий социальный и экономический статус семьи.</li> <li>11. Аборты в ближайшее время</li> <li>12. Токсикомания у матери</li> <li>13. Низкий вес при рождении</li> <li>14. Трудности при родоразрешении</li> <li>15. Асфиксия в родах</li> <li>16. Аспирация мекония</li> <li>17. Врождённые аномалии развития</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Недоношенность</li> <li>2. Длительное использование центральных венозных катетеров (&gt; 10 дней)</li> <li>3. Катетеризация мочевого пузыря</li> <li>4. Необходимость в длительной ИВЛ</li> <li>5. Неудачи при попытках расширения энтерального питания</li> <li>6. Применение назальных канюль для оксигенотерапии или систем для поддержания постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP – continuous positive airway pressure)</li> <li>7. Применение блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (код АТХ А02ВА) или ингибиторов протонного насоса (код АТХ А02ВС)</li> <li>8. Заболевания желудочно-кишечного тракта</li> </ol>

#### **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 X пересмотра диагноз «Сепсис новорождённых» 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*]

R36.3 – Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стафилококками

R36.4 – Сепсис новорожденного, обусловленный кишечной палочкой [*Escherichia coli*]

R36.5 – Сепсис новорожденного, обусловленный анаэробными микроорганизмами

R36.8 – Сепсис новорожденного, обусловленный другими бактериальными агентами

R36.9 – 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 [7, 8, 27].

Ранний неонатальный сепсис (РНС) манифестирует в первые 72 часа жизни ребёнка, характерно внутриутробное (антенатальное) или интранатальное инфицирование. У 85% новорожденных симптомы РНС появляются в первые двадцать четыре часа жизни (чаще всего спустя 6-8 часов после рождения), у 5% он развивается в течение 24-48 часов и приблизительно у 10% его признаки возникают на вторые-третьи сутки жизни. Чаще всего первыми проявлениями РНС являются признаки острой дыхательной недостаточности.

Клинические проявления позднего неонатального сепсиса могут появиться в период от 72 часов до 28 суток жизни, поскольку, в большинстве случаев, имеет место постнатальное инфицирование.

### **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Специфических клинических признаков неонатального сепсиса не существует [28,29].

Неонатальный сепсис может проявляться следующими неспецифическими симптомами и синдромами [1,7]: респираторные расстройства (апноэ), летаргия, лабильность температуры тела, желтуха, экзантема, в том числе геморрагическая, тахи- или брадикардия, лабильность уровня гликемии, проблемы со вскармливанием, артериальная гипотензия (поздний симптом).

При развитии септического шока отмечаются следующие симптомы [21,28,30]: тахикардия, респираторный дистресс (тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры в

акте дыхания, десатурация), отказ от кормления, патологическая окраска кожи, диарея, любые признаки нарушения тканевой перфузии.

Артериальная гипотензия не является абсолютным критерием септического шока, однако, её наличие у новорождённого с клиническими проявлениями инфекционно-воспалительного процесса может подтверждать наличие данного угрожающего состояния.

Снижение среднего АД свидетельствует о выраженных нарушениях перфузии в головном мозге, сердце, почках и других органах и тканях [1, 21, 28, 30].

При диагностике СШ у новорождённых необходимо исключить любые состояния, сопровождающиеся выраженными нарушениями кровообращения, в первую очередь критические врождённые пороки сердца (синдром гипоплазии левых отделов, транспозиция магистральных сосудов, клапанные пороки). Некоторые врождённые нарушения метаболизма, приводящие к гиперазотемии (напр., транзиторная гипераммониемия новорождённых) и гипогликемии (заболевания, сопровождающиеся нарушением окисления жирных кислот) также могут имитировать СШ [31, 32].

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

*Критерии диагностики неонатального сепсиса*

### 2.1 Жалобы и анамнез

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

### 2.2 Физикальное обследование

*Общий осмотр:*

- *лабильность температуры тела;*
- *температура ядра тела  $> 38,0^{\circ}\text{C}$  или  $< 36,0^{\circ}\text{C}$*
- *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;  $35 < ЧД > 70$ )
- необходимость в дополнительной дотации кислорода ( $FiO_2 > 0,3$ )
- необходимость в респираторной поддержке (инвазивной или неинвазивной)
- декомпенсированный респираторный ацидоз ( $pHCO_2 > 60$  мм т. ст.)

*Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы:*

- выраженные тахи- или брадикардия ( $110 < ЧСС > 180$  уд/мин)
- артериальная гипотензия
- время наполнения капилляров  $> 3$  с
- уменьшение почасового темпа диуреза (менее 1 мл/кг/час)

*Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

- вялое сосание, отказ от груди
- гепато- и спленомегалия
- увеличение живота в объёме
- ослабление или отсутствие перистальтики кишечника.

### 2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Лейкоцитоз ( $> 30 \times 10^9/л$ ), нейтрофилез, не соответствующий сроку гестации и постконцептуальному возрасту ребёнка (1-2 сутки жизни – более  $20 \times 10^9/л$ ;  $> 3$  суток жизни: более  $7,0 \times 10^9/л$ ) [33].
- Лейкопения ( $< 5 \times 10^9/л$ ), нейтропения (см. Приложение А3.2)
- Тромбоцитопения ( $< 123 \times 10^9/л$  при сроке гестации  $\geq 33$  недель;  $< 104 \times 10^9/л$  – при гестационном возрасте  $\leq 32$  недель в первые 72 часа жизни, далее – менее  $150 \times 10^9/л$ , независимо от гестационного и постнатального возраста) [34].
- Прокальцитонин в крови:  $\geq 2,5$  нг/мл (ранний неонатальный сепсис);  $\geq 2,0$  нг/мл (поздний неонатальный сепсис) [35].
- 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: гипо- ( $< 2,6$  ммоль/л) или гипергликемия ( $> 10$  ммоль/л).
- Метаболический ацидоз, выраженный дефицит оснований ( $BE > (-4$  ммоль/л)
- Лактат-ацидоз (уровень лактата в крови более 2 ммоль/л).

- Положительные результаты микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность (выделение культуры микроорганизмов).

**2.4 Органная дисфункция:** для оценки степени выраженности органной дисфункции и вероятности летального исхода при сепсисе у новорожденных целесообразно использовать шкалы nSOFA – Neonatal sequential organ failure assessment score, NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score) или её модифицированный вариант (см Приложения Г1-Г3) [36, 37, 38, 39].

Оценка по шкалам полиорганной дисфункции у новорождённых, находящихся в ОРИТ, производится ежедневно и осуществляется путём 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.

Для обоснования диагноза «Сепсис новорожденного» предлагается разработанный шаблон для оформления в истории болезни (Приложение А.3.3).

### **2.1 Жалобы и анамнез**

- При подозрении на сепсис у новорождённого ребёнка **рекомендуется** тщательно изучить анамнез матери с целью выявления факторов риска развития неонатального сепсиса [1, 3, 7, 8].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** Факторы риска указаны в разделе 1.3, таблица 2.

### **2.2 Физикальное обследование**

- Новорожденному с подозрением на сепсис **рекомендуется** проведение визуального осмотра терапевтического [1, 3, 7, 8].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** Все симптомы сепсиса и СШ у новорождённых неспецифичны и отражают наличие полиорганной дисфункции (раздел 1.6).

### **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 в крови, определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови), исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови. Все лабораторные исследования, как минимум, необходимо проводить три раза: на момент постановки диагноза, через 72 часа от начала антибактериальной терапии и после завершения курса лечения [1, 3, 7, 8, 40-48].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий:** При нестабильном состоянии пациента и/или внезапном ухудшении решение о необходимости дополнительного проведения анализов принимается индивидуально с учётом особенностей течения заболевания.

В 2024 году был проведён систематический обзор и мета-анализ, посвященный диагностической ценности ранних биомаркеров неонатального сепсиса, на основании которого было установлено, что имеющиеся в литературе данные крайне противоречивы, при этом максимальная клинко-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 [40].

Аналогичные результаты, подтверждающие ценность С-реактивного белка, прокальцитонина и пресепсина в диагностике раннего неонатального сепсиса, были получены и другими авторами [41–43]

В частности, Roggi C. et al. (2022). продемонстрировали, что объединенные чувствительность и специфичность пресепсина составили 0,93 (95% 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 [43].

*Установлено, что увеличение объема тромбоцитов (> 9,28 фл) является одним из высокочувствительных биологических маркеров сепсиса у новорождённых [44].*

*Имеются сведения, позволяющие утверждать, что выраженный нейтрофилёз и тромбоцитоз являются высоко чувствительными маркерами неонатального сепсиса [45-48].*

- Всем новорождённым с сепсисом и явлениями СШ с целью исключения коагулопатии, определения тактики ее коррекции и оценки эффективности терапии **рекомендуется** оценка коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) [1, 3, 7, 8].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** Коагулопатия является неизменным спутником тяжёлого течения инфекций, сепсиса и СШ, что особенно справедливо для недоношенных новорождённых, имеющих функциональные особенности системы гемостаза. Нередко одним из первых проявлений сепсиса и СШ является лёгочное или желудочно-кишечное кровотечение [1, 7, 8, 23, 28]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что при сепсисе, вызванном грамположительной микрофлорой у недоношенных новорождённых, отмечаются гиперкоагуляция и тромбоцитопения [49].

- У всех недоношенных новорождённых с сепсисом, рефрактерным СШ и выраженной гиперлактатемией **рекомендуется** оценить уровень аммиака в крови (исследование уровня аммиака в крови) с целью исключения врождённых нарушений цикла синтеза мочевины и органических ацидурий [31, 32].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** Врождённые нарушения обмена веществ, сопровождающиеся гипераммониемией, также как и сепсис новорождённых, 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 [31, 32].

*При отсутствии адекватной дифференциальной диагностики и исключения гипераммониемии агрессивная противошоковая и антибактериальная терапия*

могут стать причиной прогредиентного ухудшения состояния и летального исхода. Это особенно справедливо для недоношенных новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, у которых 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 новорождённых с сепсисом и СШ **рекомендуется** исследование кислотно-основного состояния и газов крови, уровня молочной кислоты в капиллярной и/или венозной крови каждые 6-12 часов [50-52].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарий:** В ряде исследований продемонстрировано, что у новорождённых с сепсисом и СШ увеличение концентрации лактата крови коррелирует с увеличением летальности, а его последующее снижение – с уменьшением летальности при септическом шоке [51, 52]. Снижение концентрации лактата в крови на фоне мероприятий интенсивной терапии ассоциировано со снижением длительности гемодинамической поддержки и лечения в стационаре [50, 51]. Таким образом, нормализация клиренса лактата позволяет судить об успешности интенсивной терапии, а продолжающееся увеличение уровня лактата о её неэффективности.

### **Микробиологическая диагностика сепсиса у новорожденных**

- Всем новорождённым с подозрением на сепсис, имеющим факторы риска, **рекомендуется** проведение микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность и определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам для выявления возбудителя и определения тактики антибактериальной терапии [53].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** Посев крови является основным методом выявления бактериемии, позволяя 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 [54-56].*

*Для обеспечения максимальной чувствительности метода образцы крови для посева, по возможности, должны быть получены до начала антимикробной терапии. Если это невозможно, то кровь для посева должна быть взята непосредственно перед введением очередной дозы антибактериального препарата системного действия (код АТХ J01), когда концентрация препарата в крови минимальна.*

*Предпочтительно использование флаконов для гемокультивирования, содержащих сорбенты антимикробных субстанций. В нескольких наблюдательных исследованиях продемонстрировано, что применение указанной тактики ассоциируется с улучшением исходов лечения [56–58].*

*Пробы крови для выявления бактериемии получают пункцией периферических вен с соблюдением правил асептики и антисептики. Забор проб из сосудистого катетера допускается только в случаях подозрения на наличие катетер-ассоциированной инфекции 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 [59, 60].*

*Dierikx T.H. (2022) провели систематическую оценку точности посева пуповинной крови для диагностики раннего неонатального сепсиса, на основании чего утверждают, что посев пуповинной крови обладает более высокой чувствительностью и сопоставимой специфичностью для диагностики раннего сепсиса новорожденных по сравнению с посевом периферической крови, что позволяет избежать риска ятрогенной анемии и, следовательно, может быть использовано в качестве диагностического инструмента раннего сепсиса [61].*

*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 [62].*

*При достаточном объеме полученной для посева крови стоит использовать не менее двух флаконов, между которыми взятая проба распределяется поровну.*



*Производить посев крови только в один флакон не следует, поскольку такая практика приводит к посеву недостаточного объема крови и опасности пропустить существенное количество случаев бактериемии, а также к невозможности исключения случаев контаминации образца.*

*Известным ограничением метода гемокультивирования является длительность исследования. Даже в лучших лабораториях 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 антибактериальным препаратам системного действия (код АТХ J01). С учетом зачастую некруглосуточного режима работы микробиологических лабораторий общее время исследования может достигать нескольких суток. Вместе с тем, неотложное информирование лечащего врача о наличии факта 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 [62, 63].*

*Кроме того, для ускорения этиологической диагностики могут быть использованы молекулярные методы [64].*

- *Всем новорождённым в зависимости от выявленного или предполагаемого очага инфекции **рекомендуется** проведение микробиологического (культурального) исследования соответствующего биологического материала (мокроты, лаважной жидкости, спинномозговой жидкости, мочи, плевральной, перикардиальной жидкости и др.) на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для верификации возбудителя и определения тактики антибактериальной терапии [65, 66].*

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** *Не следует брать мазки с поверхности кожи для посева при отсутствии клинических признаков локальной инфекции кожи и мягких тканей.*

*При подозрении на инфекцию ЦНС целесообразно выполнить посев крови и ликвора [67, 68].*

*У новорожденных в критическом состоянии, когда на внешние воздействия отмечается значимое ухудшение функции кровообращения или дыхания, выполнение спинномозговой пункции может быть отложено до стабилизации состояния [69, 70].*

- Всем новорождённым с факторами риска развития сепсиса, сепсисом и септическим шоком **рекомендуется** проведение микробиологического (культурального) исследования слизи с миндалин и задней стенки глотки и кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с целью скрининга колонизации полирезистентными возбудителями и выявления генетических маркеров антибиотикорезистентности [71-83].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** Развитие позднего неонатального сепсиса ассоциировано преимущественно с госпитальными штаммами микроорганизмов [71-75].

*При наличии факторов риска, таких как предшествующее стационарное лечение, особенно в ОРИТ, предшествующая антибактериальная терапия, возможна колонизация пациентов мультирезистентной микрофлорой. При заносе в стационар таких устойчивых к противомикробным препаратам системного действия (код АТХ J) микроорганизмов создаются предпосылки для возникновения госпитальных вспышек, а также ухудшения микробиологического пейзажа стационара [76, 77].*

*В связи с этим следует 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  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра действия и карбапенемаз, полирезистентные грамотрицательные неферментирующие бактерии (карбапенеморезистентные изоляты *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, устойчивые к сульфаметоксазолу + триметоприму\*\* (код АТХ J01EE01) штаммы *Stenotrophomonas maltophilia*).*

*Также целесообразно определение генетических маркеров устойчивости к противомикробным препаратам системного действия (код АТХ J) [78–82].*

*Результаты скрининга не должны быть руководством для назначения антимикробной терапии в отсутствие клинической картины 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 флорой [83].

## **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Для оптимизации инфузионной, инотропной и вазопрессорной поддержки новорожденному с сепсисом **рекомендуется** проведение эхокардиографии [84].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).**

**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. Поэтому ошибочная диагностика септического шока и проведение массивной инфузионной терапии при декомпенсированных врожденных пороках сердца может иметь катастрофические последствия для пациента.

Pignatoni F. et al. (2024) в рамках систематического обзора рассмотрели доступные результаты эхокардиографии у новорожденных с сепсисом. Обзор охватывал 12 исследований, куда вошло 438 новорожденных с сепсисом и 232 здоровых детей. У новорожденных с сепсисом выявлен высокий риск легочной гипертензии и/или диастолической дисфункции левого желудочка. В фазу «теплого» шока отмечалось значительное увеличение СВ. Проведенный анализ подтверждает, что у новорожденных с сепсисом наблюдаются значительные гемодинамические изменения, которые можно выявить с помощью Эхо-КГ. Эти результаты подчеркивают необходимость более широкого использования Эхо-КГ для адаптации стратегий, основанных на гемодинамике, в этой популяции [84].

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 [84, 85].*

- У всех новорождённых с сепсисом и клиническими признаками респираторного дистресса **рекомендуется** рентгенография лёгких и обзорная рентгенография органов брюшной полости с целью исключения инфильтративных изменений в легких, пневмоторакса, сопутствующих заболеваний и врождённых пороков развития [1, 21, 30].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** *Респираторный дистресс на фоне пневмонии является наиболее частым клиническим проявлением раннего неонатального сепсиса, что требует проведения рентгенологического исследования с целью оценки степени выраженности инфильтративных изменений и исключения возможных осложнений [1, 21, 30].*

- У всех новорождённых 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 [1, 30].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** *У недоношенных новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела вероятность реализации раннего неонатального сепсиса и септического шока наиболее высока, при этом частота развития менингита у них намного выше, чем у доношенных новорождённых [1]. 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 тяжёлых гемодинамических нарушений [30].*

- Всем новорождённым с сепсисом, подозрением на него и СШ, **рекомендуется** проведение суточного прикроватного мониторинга жизненных функций и

параметров (ЧСС, ЧД, АД, SpO<sub>2</sub>, температура тела, диурез) для своевременного назначения симптоматической и этиотропной терапии [1, 3, 7, 8].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

## **2.5 Иные диагностические исследования**

- При назначении новорождённым с сепсисом и СШ 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** прием (консультация) врача - клинического фармаколога [86, 87]. 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.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).**

**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 [86].

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 27 октября 2023 г. N 1799 «Об утверждении требований к зарегистрированному на территории Российской Федерации лекарственному препарату, применяемому в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, включение которого допускается в стандарты медицинской помощи детям и клинические рекомендации», где к ним предъявляются следующие требования:

– эффективность и безопасность применения лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, подтверждаются опубликованными в научных изданиях данными научных исследований и (или) описаниями клинических случаев, размещенных в базе данных Российского индекса научного цитирования и

*(или) в журналах «Белого списка», в отношении каждого отступления от инструкции по его применению в части показаний к применению, и (или) режима дозирования, и (или) способа применения, и (или) взаимодействия с другими лекарственными препаратами и других видов взаимодействия;*

*– указание на эффективность и безопасность применения лекарственного препарата подтверждается его включением в рекомендации, принятые международными профессиональными организациями.*

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, 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, которая должна быть начата в максимально ранние сроки. Оптимальный вариант – в течение одного часа после установления диагноза [88, 89].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарий:** Установлено, что введение антибактериальных препаратов системного действия (код АТХ J01) в течение первых 3 часов после диагностики сепсиса значительно повышает показатели выживаемости и снижает частоту осложнений – некротизирующего энтероколита, бронхолегочной дисплазии [88, 89].

Несмотря на отсутствие строгих доказательных данных, максимально раннее назначение антибактериальной 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 антибиотикотерапии. Существует персонализированный подход с индивидуальным прогнозированием риска развития неонатального сепсиса в зависимости от гестационного возраста [90]. На начальном этапе целесообразно назначение эмпирической антибиотикотерапии с использованием ЛС, воздействующих на наиболее



вероятные патогены. После идентификации патогенов и определения их чувствительности к антибактериальным препаратам системного действия (код ATX J01) следует провести коррекцию 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 антибактериальной терапии, учитывая данные о вероятном повышении выживаемости при раннем старте антибактериальной терапии [88, 90]. Деление инфекций новорожденных на ранние и поздние помогает определить тактику эмпирической терапии, поскольку они имеют различные причины и этиологию. Основными бактериальными микроорганизмами, вызывающими ранний неонатальный сепсис, являются *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria spp.* [91–94].

Эти микроорганизмы часто колонизируют и являются основными возбудителями инфекций генитального тракта беременных женщин, приводя к инфицированию околоплодных вод восходящим путем. Эмпирическая схема стартовой антибактериальной терапии при подозрении на ранний неонатальный сепсис должна быть направлена на элиминацию указанных микроорганизмов с учетом предполагаемого профиля их чувствительности [91–94].

В качестве стартовой схемы антибактериальной терапии обычно используется комбинация ампициллина\*\* (код ATX J01CA01) с другими аминогликозидами (код ATX J01GB) – #гентамицином\*\*, амикацином\*\*, обладающая синергизмом в отношении указанных возбудителей [95]. Аминогликозиды (код ATX J01G) эффективны против ряда изолятов бактерий, таких как *E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus spp.*, *P. aeruginosa* [96].

В качестве альтернативы при подозрении на менингит возможно использование цефалоспоринов третьего поколения (код ATX J01DD) в связи с лучшим проникновением в ЦНС, однако их рутинное эмпирическое применение нецелесообразно из-за повышенного риска развития резистентности. В тоже время, цефалоспорины третьего поколения (код ATX J01DD) не обладают значимой эффективностью при лечении инфекций, вызванных *L. monocytogenes* [67].

*Цефотаксим\*\* (код ATX J01DD01) (раствор для внутривенного введения) применяется в качестве цефалоспорины первой линии, поскольку цефтриаксон\*\* (код ATX J01DD04) противопоказан новорожденным с гипербилирубинемией, желтухой, ацидозом и гипоальбуминемией 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 [97].*

*Важно подчеркнуть противопоказание для применения цефтриаксона\*\* (код ATX J01DD04) одновременно с назначением кальцийсодержащих растворов, при котором происходит преципитация кальция, вызывая серьезные побочные явления, такие как эмболия [98].*

*Учитывая неблагоприятный тренд увеличения роли устойчивой к пенициллинам широкого спектра действия (код ATX J01CA) *E. coli* и метициллинорезистентных коагулазонегативных стафилококков в качестве возбудителей как раннего, так и позднего неонатального сепсиса, возможна модификация схем лечения с применением комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (код ATX J01CR): ампициллин+сульбактам\*\* (код ATX J01CR01), #пиперациллин+тазобактам (код ATX J01CR05) и другие бета-лактамы антибактериальные препараты (код ATX J01D): цефотаксим+сульбактам\*\* (код ATX J01DD51) (раствор для внутривенного введения), цефоперазон+сульбактам\*\* (код ATX J01DD62) в комбинации с ванкомицином\*\* (код ATX J01XA01) тейкопланином (код ATX J01XA02) или линезолидом\*\* (код ATX J01XX08)[63, 72, 99–101].*

*Поздний неонатальный сепсис, как правило, развивается у новорожденных детей, которым потребовалась длительная ИВЛ или инвазивные процедуры. При этом его, как правило, вызывают патогены, приобретенные в условиях стационара и характеризующиеся множественной устойчивостью к противомикробным препаратам системного действия (код ATX J). По данным ряда исследований, в развивающихся странах поздний неонатальный сепсис вызывается преимущественно грамотрицательными бактериями и коагулазонегативными стафилококками [73, 74, 102, 103].*

*В когортном многоцентровом исследовании NeoOBS наиболее распространенными возбудителями позднего неонатального сепсиса являлись *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *E. coli*, *Serratia marcescens* и *Enterobacter cloacae* [72]. У*

выделенных изолятов часто наблюдается устойчивость к ампициллину\*\* (код ATX J01CA01), #гентамицину\*\* (код ATX J01GB03), цефалоспорином (код ATX J01DB, J01DC, J01DD, J01DE) и карбапенемам (код ATX J01DH) [104].

В случае, если возбудителями позднего неонатального сепсиса являются грамотрицательные микроорганизмы, не продуцирующие  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра действия, сохраняющие антибиотикочувствительность к цефалоспорином (код ATX J01DB, J01DC, J01DD, J01DE), их применение наиболее оправдано: цефтазидим\*\* (код ATX J01DD02) – для лечения инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, #цефепим\*\* (код ATX J01DE01) [196].

Тенденцией последних лет стало значимое возрастание доли грамотрицательных бактерий в структуре нозокомальных патогенов. В соответствии с национальной картой антибиотикорезистентности ([www.amrtar.ru](http://www.amrtar.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 антибактериальным препаратам системного действия (код ATX J01), которые, зачастую реализуясь в комбинациях, способны эффективно противостоять большинству имеющихся в современном арсенале средств. Высокая частота продукции  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра у энтеробактерий (особенно у *Klebsiella pneumoniae*), перевела карбапенемы (код ATX J01DH) из разряда препаратов резерва в средства выбора при лечении пациентов с инфекциями, вызванными данными возбудителями [105].

Широкое и зачастую нерациональное применение карбапенемов (код ATX J01DH) способствовало появлению и распространению устойчивости к ним. Серьезной проблемой также являются инфекции, обусловленные устойчивыми к карбапенемам (код ATX J01DH) неферментирующими грамотрицательными бактериями, в первую очередь *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [106, 107].

Устойчивость грамотрицательных бактерий к карбапенемам (код ATX 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  $\beta$ -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 (код ATX J01DB, J01DC, J01DD, J01DE). Класс A представлен рядом ферментов различного субстратного профиля, включая БЛРС, обуславливающие устойчивость энтеробактерий ко всем другим бета-лактамным антибактериальным препаратам (код ATX J01D), кроме карбапенемов (код ATX J01DH), а также карбапенемазы KPC и GES, встречающиеся у энтеробактерий и *P. aeruginosa*. Класс D включает карбапенемазы типа OXA, характерные для представителей порядка *Enterobacterales* и ацинетобактерий. Металлобеталактамазы (IMP, VIM, NDM) встречаются преимущественно у *P. aeruginosa* и энтеробактерий, имеют широкий спектр гидролитической активности, включая карбапенемы (код ATX J01DH), но они неактивны в отношении монобактамов (код ATX J01DF). Выявление продукции карбапенемаз делает нецелесообразной монотерапию карбапенемами (код ATX J01DH), даже при наличии фенотипической чувствительности к ним. При невысоких значениях МПК ( $\leq 8$  мкг/мл) для #меропенема\*\* (код ATX J01DH02) в некоторых случаях возможно применение комбинированных режимов терапии, включающих #меропенем\*\* (код ATX J01DH02) в максимальных дозах, амикацин\*\* (код ATX J01GB06), фосфомицин\*\* (код ATX J01XX01), #тигециклин\*\* (код ATX J01AA12), полимиксины (код ATX J01XB) в различных комбинациях. При высоких МПК #меропенема\*\* (J01DH02) может проводиться комбинированная терапия на основе полимиксинов (код ATX J01XB). При устойчивости энтеробактерий к карбапенемам (код ATX J01DH), обусловленной продукцией сериновых карбапенемаз, даже при сочетанной продукции БЛРС, высокой эффективностью обладает новый защищенный цефалоспорин третьего поколения (код ATX J01DD) — #цефтазидим+[авибактам]\*\* (код ATX J01DD52) [108].

При продукции микробами 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 ATX J01DD52) и #азтреонама (код ATX J01DF01), вводимых одновременно. Данная комбинация активна в отношении продуцентов БЛРС и карбапенемаз

классов В, С и D. #Цефтазидим+[авибактам]\*\* (код ATX J01DD52) также сохраняет активность в отношении ряда изолятов *P. aeruginosa*, в том числе продуцирующих сериновые карбапенемазы. Современные госпитальные изоляты *A. baumannii* характеризуются высоким уровнем устойчивости к большинству классов антибактериальных препаратов системного действия (код ATX J01), включая карбапенемы (код ATX J01DH) и сульбактам (код ATX J01CG01; J01CG ингибиторы бета-лактамаз). Высокой активностью *in vitro* обладают полимиксины (код ATX J01XB), ряд изолятов может быть чувствителен к #сульфаметоксазолу+триметоприму\*\* (код ATX J01EE01)[196,204].

При инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами с сохраненной чувствительностью к оксациллину\*\* (код ATX J01CF04) (метициллинчувствительные штаммы) оптимальным вариантом является применение #цефазолина\*\* (код ATX J01DB04) и, в ряде случаев, цефтаролина фосамила\*\* (код ATX J01DI02). В последнее время отмечается возрастание значимости метициллинрезистентных стафилококков, а также полирезистентных энтерококков, которые устойчивы ко всем другим бета-лактамам антибактериальным препаратам (код ATX J01D). Такие микроорганизмы характеризуются ассоциированной устойчивостью и к другим антибактериальным препаратам системного действия (код ATX J01) (макролидам (код ATX J01FA), аминогликозидам (код ATX J01G) и др.). Базовым антибактериальным препаратом системного действия (код ATX J01) для терапии проблемных кокковых инфекций остается ванкомицин\*\* (код ATX 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 ATX J01XA01) (особенно при МПК  $\geq 2$  мкг/мл). В этих случаях, а также при устойчивости стафилококков и энтерококков к стандартной терапии и при ее непереносимости целесообразно использование альтернативных средств – оксазолидинонов (прочие антибактериальные препараты – код ATX J01XX) – #даптомицина\*\* (код ATX J01XX09) и линезолида\*\* (код ATX J01XX08).

При подозрении на анаэробный характер инфекции в составе антимикробной терапии может быть использован метронидазол\*\* (код ATX D06BX01).

Новорожденные дети, особенно экстремально низкой массы тела, являются группой риска развития инвазивного кандидоза и кандидемии.

Всем пациентам из группы высокого риска (вес при рождении менее 1000 г и гестационный возраст менее 27 недель) для предупреждения инвазивных кандидозов целесообразно проведение противогрибковой профилактики флуконазолом\*\* (код АТХ J02AC01) внутривенно или перорально в соответствии с возрастными дозами (см. Приложение А3.4 Схемы применения противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J) для лечения сепсиса у новорождённых) пока им требуется внутривенный доступ, начиная с 1-го дня жизни и продолжая до 6 недель жизни.

У пациентов с большей массой тела и более старшим возрастом вопрос о проведении противогрибковой профилактики решается индивидуально на основании данных о распространенности инвазивных микозов и кандидемии в стационаре (отделении), колонизации слизистых оболочек грибами рода *Candida* и наличия или сохранения других факторов риска.

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 препараты системного действия (код АТХ J02AX): микафунгин\*\* (код АТХ J02AX05), #анидулафунгин (код АТХ J02AX06), #каспофунгин\*\* (код АТХ J02AX04). Целенаправленная антимикотическая терапия должна быть назначена с учётом чувствительности выявленного возбудителя к противогрибковым препаратам системного действия (код АТХ J02). Также среди возбудителей нозокомиальных инфекций в последнее время выявляются грибы *Malassezia furfur*. Грибы данного вида крайне сложно культивируются на обычных питательных средах и могут вызывать тяжёлый грибковый сепсис у глубоко недоношенных детей [109]. При фунгемии *M. furfur* применяется амфотерицин В\*\* (код АТХ J02AA01) [110].

Таким образом, эмпирическая антибиотикотерапия сепсиса у новорожденных детей должна включать в себя противомикробные препараты системного действия (код АТХ J), 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 антибиотикотерапии, 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 противомикробных 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 опасна, 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) имеет у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности или высоким риском его развития, а также у пациентов, в лечении которых используются различные методы экстракорпоральной детоксикации. Подробно ознакомиться с рекомендуемыми на современном этапе правилами и режимами антибиотикотерапии можно в соответствующих пособиях [111, 112].

В публикации Дехнич А.В. и соавт. представлен алгоритм таргетной терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, в зависимости от детерминант резистентности, продуцируемых патогеном [113].

*Актуальной проблемой терапии тяжелых инфекций у новорожденных детей является недостаточность сведений о возможности применения в эффективных и безопасных режимах дозирования ряда противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J), что может ограничить доступность антимикробной терапии. При необходимости назначения противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J), применяемых в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению, 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 антибактериальным препаратам системного действия (код АТХ J01) [94, 96, 101].*

### **3.1.2. Волемическая поддержка**

- У новорожденных с сепсисом плановую дотацию жидкости и электролитов **рекомендуется** осуществлять, исходя из массы тела, срока гестации и постконцептуального возраста ребёнка, используя минимально необходимые объёмы (нижняя граница возрастной потребности) [114-118].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** см. Приложение А.3.5

- У новорожденных с сепсисом **не рекомендуется** использовать максимально допустимые объёмы жидкости для проведения плановой инфузионной терапии, для избежания риска перегрузки объёмом и развития полиорганной дисфункции [114-118].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** Адекватная волемическая нагрузка и парентеральное питание являются обязательным условием успешной интенсивной терапии сепсиса и септического шока у новорождённых, при этом потребность в жидкости у каждого конкретного пациента может существенно отличаться, исходя из срока

*гестации и постконцептуального возраста [114–118]. Все имеющиеся рекомендации по расчёту 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 [119, 120].*

- 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 [21, 30, 121, 122].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

- У новорожденного с сепсисом и СШ при гипогликемии (уровень глюкозы в крови менее 2,6 ммоль/л) и наличии клинической симптоматики **рекомендуется** её экстренная коррекция путем увеличения скорости введения #декстрозы\*\* (код АТХ В05СХ01) или её внутривенного болюсного введения – 10% раствора в дозе 2 мл /кг (0,2 г/кг) со скоростью не более 1 мл/минуту [7, 8, **27**, 122-123].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарий:** Одним из наиболее ярких, ранних и очевидных проявлений сепсиса являются расстройства баланса кальция и углеводного обмена, причём достаточно часто могут встречаться как гипо-, так и гипергликемия [122, 123]. Гипокальциемия является независимым предиктором неблагоприятного исхода неонатального сепсиса, что является несомненным доказательством необходимости её своевременной коррекции уже в первые минуты терапии септического шока [21, 30, 124]. Это особенно важно, если учесть, что при гипокальциемии эффективность кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С) значительно ниже [124].

### **3.1.3. Гемодинамическая поддержка**

- Для устранения гиповолемии у доношенных новорождённых с СШ в первый час терапии **рекомендуется** использовать натрия 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 [30, 125-128].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4).**

**Комментарий:** Причиной гиповолемии при сепсисе является 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 [30].

Целевыми точками первого часа противошоковой терапии являются: нормализация ментального статуса, появление пульса на периферических артериях, время капиллярного наполнения  $< 3$  с, ЧСС и среднее АД 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,  $СИ > 3,3$  л/мин/м<sup>2</sup> [30, 128]. При отсутствии возможности измерения СВ клиническим проявлением перегрузки жидкостью, указывающим на необходимость её ограничения, являются прогрессирование дыхательной недостаточности, увеличение потребности в кислороде, появление влажных хрипов при аускультации лёгких, наличие изменений в паренхиме лёгких при ультразвуковом исследовании и/или гепатомегалии [21, 129].

- У новорождённых с ОНМТ **рекомендуется** не превышать объём волемической нагрузки в первый час терапии СШ более 30 мл/кг (болюсное введение по 10 мл/кг за 20 мин), а у детей с ЭНМТ – 20 мл/кг (болюсное введение по 10 мл/кг за 30 мин.) [30, 125-128].

**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 [30, 125–128].

- Новорожденному с сепсисом при синдроме малого СВ и/или неэффективности инфузионной терапии с целью коррекции гемодинамических нарушений **рекомендуется** назначение кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С) [130-132].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 1).**

**Комментарий:** см. Приложение А.3.6.

*Получены данные, свидетельствующие о том, что #допамин\*\* (5-20 мкг/кг/минуту) (код АТХ С01СА04) и #эпинефрин\*\* (0,1-0,4 мкг/кг/минуту) (код АТХ С01СА24) обладают одинаковой эффективностью и позволяют достичь стабилизации состояния в первый час терапии септического шока [130, 131].*

- Новорождённым с катехоламинрезистентным и рефрактерным СШ с целью повышения чувствительности рецепторов к катехоламинам **рекомендуется** назначение кортикостероидов системного действия (код АТХ Н02) – #дексаметазона\*\* (0,5 мг/кг каждые 2-6 часов) (код АТХ Н02АВ02) или #гидрокортизона\*\* (1-2 мг/кг каждые 6 часов) (код АТХ Н02АВ09) [133].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** *Высокий риск абсолютной надпочечниковой недостаточности имеют дети с фульминантной пурпурой, синдромом Уотерхауса-Фредериксена, при ранее 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 [134, 135]. При отсутствии подтверждённой абсолютной надпочечниковой недостаточности #гидрокортизон\*\* (код АТХ Н02АВ09) в стресс-дозе должен назначаться только при катехоламин-резистентном и рефрактерном СШ [136].*

### **3.1.4. Респираторная поддержка**

- Оксигенотерапию у новорождённых с сепсисом **рекомендуется** использовать в качестве метода респираторной поддержки первой линии на этапе первичной

стабилизации состояния и как поддерживающую терапию при респираторном дистрессе лёгкой степени [21, 30].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**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 [21, 30]. Проведение оксигенотерапии возможно с помощью самых различных устройств, наиболее эффективными из которых являются назальные канюли для подачи кислорода при неинвазивной искусственной вентиляции лёгких с постоянным положительным давлением (CPAP).

**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)

**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:** а) температура кислородно-воздушной смеси:  $34-37^{\circ}C$ ; б)  $FiO_2 = 0,4-0,6$  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 ОРДС следует использовать неинвазивную или инвазивную ИВЛ.

- Новорождённому с сепсисом, явлениями СШ и острого респираторного дистресс-синдрома тяжелой степени с целью устранения имеющихся нарушений газообмена рекомендуется проведение инвазивной ИВЛ [21, 30].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** См. Приложение А3.7.

Несмотря на то, что в настоящее время отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, свидетельствующие о необходимости

обязательной интубации трахеи и проведения ИВЛ и их несомненной эффективности, мы считаем, что наличие жидкостно-резистентного септического шока является абсолютным показанием для проведения инвазивной респираторной поддержки. Это связано с тем, что у данной категории пациентов имеется высокий риск прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома 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 [21, 30]. Следует отметить, 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 [30].

*Показания для интубации и инвазивной искусственной вентиляции легких:*

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, появление участков ослабленного дыхания при аускультации легких.
  6. Выраженная гипоксемия ( $paO_2 < 60$  мм рт. ст.).
  7. Выраженная гиперкапния ( $paCO_2 > 60$  мм рт. ст.).
  8. Выраженная гипокапния ( $pvCO_2 < 45$  мм рт. ст.)
  9. Снижение  $pvO_2$  менее 35 мм рт. ст.
  10. Снижение  $SvO_2$  менее 65%
- В качестве препаратов выбора для седации и анальгезии во время интубации трахеи у новорожденных с сепсисом и септическим шоком 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 секунд [30, 137].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий:** Индукция анестезии для интубации трахеи у новорожденных с СШ очень часто сопряжена с артериальной гипотензией, нестабильностью гемодинамики и развитием отёка лёгких на фоне систоло-диастолической дисфункции миокарда, поэтому предпочтительнее использовать короткодействующие лекарственные средства (#фентанил\*\* (код АТХ N01AH01), мидазолам\*\* (код АТХ N05CD08)). С целью предотвращения гемодинамических нарушений перед индукцией анестезии оправдано назначение кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ C01C). С целью аналгезии лучше всего использовать #фентанил\*\* (код АТХ N01AH01), особенно у детей младшего возраста, поскольку он оказывает минимальное влияние на гемодинамический статус пациента [30, 137-139]. Приложение А.3.8, А.3.9. Применения анксиолитиков (код АТХ N05B), снотворных и седативных средств (код АТХ N05C) длительного действия с выраженным кардиодепрессивным эффектом следует избегать [30, 138, 139].

- У новорождённых с СШ, нуждающихся в ИВЛ, **рекомендуется** использовать объем вдоха, соответствующий нижней границе возрастных референтных значений, равный 5-8 мл/кг в зависимости от основного заболевания и комплайенса дыхательной системы [140-142].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** При проведении инвазивной ИВЛ у новорождённых с сепсисом и СШ следует избегать использования дыхательных объёмов, превышающих верхнюю границу возрастных референтных показателей, поскольку это может стать причиной вторичного повреждения лёгких, гипервентиляции, гипокании, системного вазоспазма и гемодинамических нарушений, клинико-лабораторным проявлением которых будет артериальная гипотензия и прогрессирующий лактат-ацидоз [140-142].

- У новорождённых с СШ и тяжелым ОРДС **рекомендуется** пошаговое увеличение уровня РЕЕР до 10 см H<sub>2</sub>O под контролем показателей гемодинамики и оксигенации [141].

**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. Однако, в настоящее время нет ни одного исследования, где был бы рекомендован абсолютный показатель величины положительного давления в конце выдоха у детей с острым респираторным дистресс-синдромом. В качестве стартовой величины РЕЕР следует использовать уровень 6-8 см H<sub>2</sub>O [141, 142].*

- При проведении ИВЛ у новорождённых с сепсисом и СШ целевые показатели SpO<sub>2</sub> **рекомендуется** поддерживать в диапазоне 92-97%, а сатурации центральной венозной крови в пределах 65-75% [141, 142].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**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 лёгкой и средней степени тяжести, когда используемая величина РЕЕР не превышает 10 см H<sub>2</sub>O, показатели пульсоксиметрии и сатурации центральной венозной крови должны быть в пределах референсных показателей, хотя в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что улучшение оксигенации способствует более благоприятному исходу [141, 142].*

*В настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать концепцию пермиссивной гипоксемии для рутинной клинической практики. 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 пермиссивной гипоксемии в настоящее время не изучены и при её использовании врачи должны чётко оценивать все имеющиеся риски в конкретной клинической ситуации [141, 142].*

- Использование пермиссивной гиперкапнии (рН = 7,25-7,35; рvCO<sub>2</sub> = 55-65 мм рт. ст.) у новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** при тяжёлом течении ОРДС с целью минимизации вентилятор-ассоциированного повреждения легких [143, 144].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:** *Применение концепции пермиссивной гиперкапнии в рутинной клинической практике является жизнеспасающей стратегией и направлено на минимизацию параметров инвазивной искусственной вентиляции лёгких с целью предотвращения вентилятор-индуцированного повреждения лёгких, хотя однозначное мнение об её эффективности и безопасности в настоящее время отсутствует, что особенно справедливо для недоношенных новорожденных [143-144].*

- Применение ингаляционного оксида азота (iNO) у новорождённых с сепсисом и СШ **рекомендуется** при наличии стойкой рефрактерной гипоксемии и лёгочной гипертензии. Рутинное применение не рекомендуется [145, 146].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарий:** *Применение ингаляционного оксида азота (iNO) у новорождённых с сепсисом и СШ не оправдано, поскольку при сепсисе отсутствует первичное поражение лёгочной артерии с развитием лёгочной гипертензии. В тоже время, следует отметить, что сепсис очень часто возникает у недоношенных новорождённых, детей с врождёнными пороками сердца и бронхолёгочной дисплазией, у которых применение ингаляций оксида азота (iNO) может быть оправдано с целью устранения вторичной лёгочной гипертензии. Таким образом, применение ингаляций оксида азота (iNO) целесообразно только у детей с доказанной лёгочной гипертензией, наличием тяжелой дисфункции правого желудочка и высоком риске развития бронхолёгочной дисплазии [145, 146].*

### **3.1.5. Нутритивная поддержка**

*Нутритивная поддержка у новорождённых с сепсисом и СШ является неотъемлемой составляющей интенсивной терапией наравне с антибиотикотерапией, инфузионной, респираторной поддержкой и т.д.*

- Расчёт потребности в энергетических субстратах у новорожденных с сепсисом и септическим шоком **рекомендуется** осуществлять, исходя из фазы патологического процесса [147, 148].

**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 ребёнка [147, 148].

- У новорожденных с сепсисом и СШ **рекомендуется** раннее энтеральное питание [149, 150].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:** Рандомизированные клинические исследования, посвящённые вопросам питания у новорождённых с сепсисом и СШ, в настоящее время отсутствуют, однако, имеется достаточно много работ, свидетельствующих о том, что раннее энтеральное питание, как у детей старше одного месяца и взрослых, так и у новорождённых, 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 [149, 150].

- Сцеженное грудное молоко **рекомендуется** как оптимальный способ нутритивной поддержки у новорождённых с сепсисом СШ при отсутствии противопоказаний [151-153].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).**

**Комментарий:** Раннее введение грудного молока позволяет сократить продолжительность ПП у недоношенных новорождённых с ОНМТ и ЭНМТ с задержкой роста при позднем сепсисе, что может существенно повлиять на неонатальные исходы [151, 153]. Грудное молоко вводится через зонд назогастральный/орогастральный каждые 3 часа [154]. При отсутствии материнского молока его можно заменить пастеризованным молоком из банка грудного молока или детскими смесями. На начальном этапе объём ЭП составляет 20-35 мл/кг/сутки с постепенным расширением до 120 мл/кг/сутки. На полное ЭП желательно перейти к 12-13 суткам [154].

- У новорождённых с сепсисом и СШ энтеральное питание **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 гипоперфузии [21, 30, 154, 155].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:** Ряд исследований у детей с СШ, получавших кардиотоническую терапию, продемонстрировал возможность проведения ЭП без увеличения побочных эффектов или желудочно-кишечных осложнений [21]. Применение грудного молока, как компонента нутритивной поддержки у новорождённых с сепсисом способствует уменьшению доз кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С) и продолжительности гемодинамической поддержки [154]. В тоже время, следует отметить, что ранее энтеральное питание при использовании высоких доз кардиотонических средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С) всегда сопряжено с ишемией кишечника и развитием некротического энтероколита [155].

- На начальном этапе лечения сепсиса и СШ у новорожденных **рекомендуется** трофическое энтеральное питание с постепенным его увеличением до полного объёма [155-158].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** Трофическое питание направлено на поддержание физиологического состояния кишечника, а не на организм пациента [156]. Его целью является 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 энтерального питания сокращает время, необходимое для достижения целей лечения и уменьшает риск развития ишемии кишечника [154, 155–158].

- У новорождённых с сепсисом и СШ парентеральное питание с целью дотации необходимых энергетических субстратов **рекомендуется** во всех случаях, когда адекватное энтеральное питание невозможно [157-159].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** По этому вопросу нутритивной поддержки исследования у новорождённых 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 объём минимален, поскольку раннее ЭП грудным молоком может уменьшить выраженность атрофии слизистой оболочки кишечника и предотвратить бактериальную транслокацию, сократить продолжительность парентерального питания [157–159]. Парентеральное питание проводится растворами для парентерального питания (код АТХ В05ВА) в случае невозможности дотации необходимого для гестационного возраста уровня потребности в белках, жирах, углеводах, электролитах и объема жидкости путем энтерального питания. Для парентерального питания используют: аминокислоты для парентерального питания\*\*, жировые эмульсии для парентерального питания\*\*, углеводы (код АТХ В05ВА растворы для парентерального питания), растворы электролитов (код АТХ В05ХА) и препараты кальция (код АТХ А12АА).

- Рутинное измерение остаточного объема желудка у новорожденных с сепсисом и СШ не рекомендуется [160].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:** Рандомизированные клинические исследования, оценивающие необходимость измерения остаточного объема желудка у новорождённых 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 [160]. На основании нашего клинического опыта мы считаем, что при стабильном состоянии новорождённого и отсутствии явных клинических признаков дисфункции желудочно-кишечного тракта измерение остаточного объема желудка перед каждым кормлением не оправдано.

- Применение жировых эмульсий (код АТХ В05ВА растворы для парентерального питания) у новорожденных с сепсисом **рекомендуется** на фоне стабилизации состояния, регрессирования септического шока и приемлемых показателей гемодинамики на фоне минимальной кардиотропной поддержки [147, 154, 155, 158].

**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 В05ВА растворы для парентерального питания) у новорождённых с сепсисом и СШ, однако, необходимость их применения на фоне стабилизации состояния и в фазу выздоровления не вызывает сомнений, поскольку это обеспечивает организм ребёнка необходимыми энергетическими ресурсами, является залогом его развития, выздоровления и благоприятного исхода в отдаленном периоде [147, 148, 151].

### **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 (продлённый вено-венозный гемодиализ (ПВВГД) / гемофильтрация (ПВВГФ) / гемодиафильтрация (ПВВГДФ) и сорбционные методы экстракорпоральной гемокоррекции, плазмообмен / плазмаферез.

Применение этих методов позволяет достичь стабилизации состояния пациента путём нормализации показателей гомеостаза, коррекции водно-электролитных нарушений (заместительная почечная терапия) 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 гемосорбция (гемоперфузия) с применением гемосорбента с полимиксином и гемосорбция (гемоперфузия) с использованием устройства для экстракорпорального очищения крови 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 [161-165].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:** Более 50% детей с СШ имеют тяжелое ОПП, из которых 21,6% требуется заместительная почечная терапия [161, 162]. Диализ может использоваться при наличии почечных и внепочечных показаниях для улучшения результатов лечения пациентов в педиатрическом отделении интенсивной терапии [161, 162]. К ним относятся стойкая олигурия, перегрузка жидкостью, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, гиперлактатемия, гипераммониемия [31, 165]. Проведение ЗПТ во многих случаях позволяет скорректировать не только водный статус, но и устранить гиперкалиемию, а также декомпенсированный метаболический ацидоз, рефрактерными к консервативной терапии. Большинство клинических рекомендаций по лечению сепсиса и СШ у детей содержат данные, подтверждающие эффективность ЗПТ при наличии показаний к диализу [21, 166, 167]. 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 [168]. В доступной литературе имеется достаточно большое количество небольших исследований и описаний клинических случаев об успешном применении ЗПТ у новорожденных с сепсисом и СШ [169–173]. На основании анализа данных литературы, патофизиологических механизмов и нашего клинического опыта, целесообразно рассмотреть возможность применения ЗПТ при сепсисе и СШ у новорожденных.

Выбор метода заместительной почечной терапии у новорожденных с сепсисом и СШ зависит от технической возможности проведения диализа и от наличия/отсутствия противопоказаний к определенному методу [168-176].

Классическими противопоказаниями к проведению перитонеального диализа являются несанированный перитонит; ранний послеоперационный период после лапаротомии (менее двух суток), воспалительные изменения передней брюшной стенки, исключающие возможность установки катетера для перитонеального диализа из-за высокого риска инфицирования. При отсутствии возможности проведения ПБВГД из-за маленькой массы ребенка эти противопоказания являются относительными. Противопоказаниями к ПБВГДФ/ГФ/ГД: нарушения

гемостаза (кровотечения, кровоизлияния, коагулопатия); отсутствие возможности обеспечить доступ к магистральному венозному сосуду.

Большинство протоколов по лечению сепсиса и СШ у взрослых содержат рекомендации по применению различных модификаций гемодиализа и гемофильтрации (интерметирующие и продленные/продолжительные), перитонеальный диализ при лечении ОПП, ассоциированного с сепсисом, у взрослых применяется крайне редко. В то же время в детской практике, чем меньше вес пациента, тем чаще используется ПД, хотя с развитием технологий и появлением не только универсальных машин, но при наличии специальных аппаратов для проведения ПБВГДФ/ПБВГД у детей с весом менее 10 кг гемодиализные технологии используются все чаще [165, 168, 174, 175]. В неонатальной практике выбор метода заместительной почечной терапии, в первую очередь, зависит от технической возможности использования методики у конкретного пациента и наличия противопоказаний – трудности, а зачастую невозможность обеспечить сосудистый доступ, необходимый для поддержания работы экстракорпорального контура при ПБВГДФ/ПБВГФ/ПБВГД у детей с массой тела менее 1.5-2 кг [176]. 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 [162].

- Использование плазмообмена, плазмафереза и обменного переливания крови при сепсисе и СШ у новорожденных **не рекомендуется** [177].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** Все доступные источники указывают на недостаточное количество данных для рекомендации плазмообменов, плазмафереза и обменного переливания крови при сепсисе и СШ у пациентов всех возрастных групп, в том числе новорожденных. Mathias S. et al. (2022) установили, что обменное переливание крови ассоциировано с тромбоцитопенией и увеличением смертности у новорождённых с сепсисом и септическим шоком [177].

- У новорождённых с сепсисом и СШ рекомендуется применение селективной гемосорбции липополисахаридов при наличии технической возможности [178, 179].



**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарий:** *Современные рекомендации у 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, обладающих разными свойствами. При анализе литературы нам встретились публикации, посвященные осложнениям при проведении гемосорбции (прямой гемоперфузии) с использованием гемосорбента с полимиксином у новорожденных [178–180]. В тоже время, учитывая данные других авторов, а также собственный клинический опыт мы считаем возможным применение сорбционных технологий при развитии септического шока у новорожденного [181, 182].*

### **3.1.7. Дополнительные методы терапии**

- Рутинное назначение кортикостероидов системного действия (код АТХ Н02) при СШ у новорожденных **не рекомендуется**. Назначение дексаметазона\*\* (0,5 мг/кг каждые 2-6 часов) (код АТХ Н02АВ02) методом внутривенного введения лекарственных препаратов или гидрокортизона\*\* (1-2 мг/кг каждые 6 часов) (код АТХ Н02АВ09) методом внутривенного введения лекарственных препаратов оправдано только при рефрактерном СШ и наличии клинико-лабораторных признаков недостаточности надпочечников [133, 135].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** *Недавние рекомендации по диагностике и лечению СШ у детей и новорождённых не содержат показаний для назначения кортикостероидов системного действия (код АТХ Н02), однако, некоторые исследования выявили незначительные преимущества гидрокортизона\*\* (код АТХ Н02АВ09) при лечении СШ у пациентов, нуждающихся в высоких дозах кардиотонических лекарственных средств, кроме сердечных гликозидов (код АТХ С01С) [136, 183].*

- Применение инсулинов короткого действия и их аналогов для инъекционного введения (код АТХ А10АВ) **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 при оценке уровня гликемии в динамике и отсутствии эффекта от уменьшения скорости дотации углеводов [21].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** Многочисленными исследованиями доказано, что гипергликемия связана с плохими исходами, однако три проспективных многоцентровых РКИ не продемонстрировали клинической эффективности контроля уровня глюкозы у детей в низком целевом диапазоне [21].

- Гемотрансфузия эритроцитсодержащих компонентов донорской крови у гемодинамически стабильных новорождённых с сепсисом и СШ **не рекомендуется**, если концентрация гемоглобина в крови составляет более 100 г/л [184, 185].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования и метаанализы, посвящённые трансфузии эритроцитсодержащих компонентов донорской крови у новорождённых с сепсисом и септическим шоком. У новорождённых с СШ, нуждающихся в инвазивной ИВЛ и медикаментозной поддержке гемодинамики трансфузия лейкоредуцированных эритроцитсодержащих компонентов донорской крови показана, если концентрация гемоглобина ниже 120 г/л и отсутствует преобладание риска над пользой при сопутствующих органических поражениях [184, 185, 186].

- Профилактическая трансфузия СЗП у новорождённых с сепсисом и коагулопатией без кровотечения **не рекомендуется** [185, 186, 187].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарий:** Имеются международные рекомендации по трансфузии свежезамороженной плазмы 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 [185, 187]. Обсервационные исследования у тяжелобольных детей показали, что переливание СЗП ассоциировано с худшими клиническими исходами [184].

- У новорождённых 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  $50 \times 10^9/\text{л}$  [185-188].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарий:** *Продemonстрирована связь между переливанием тромбоцитов недоношенным новорождённым и неблагоприятными исходами лечения – увеличение частоты сепсиса, некротического энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний, более длительное пребывание в ОРИТ, прогрессирование ПОД, увеличение летальности [188]. Мы считаем, что у новорождённых в критическом состоянии с сепсисом, СШ и/или ДВС-синдромом трансфузия концентрата тромбоцитов при отсутствии кровотечения может быть оправдана только когда их количество  $< 25 \times 10^9/\text{л}$  [185]. При СШ и кровотечении трансфузия тромбоцитов показана когда их количество  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  [187-189].*

- У новорождённых 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) [190-193].

**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 иммуноглобулинов (код АТХ J06B), обогащённые IgM, были более эффективны, хотя данная терапия и не оказала значительного эффекта на уровень летальности при неонатальном сепсисе [191]. Аналогичные данные были получены Dinleyici E.C. et al., (2023), 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 [192]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что продлённое*

*назначение (в течение 7 дней) иммуноглобулина человека нормального [IgG+IgM+IgA]\*\* (код АТХ J06BA02) у новорождённых детей с очень низкой массой тела при рождении, у которых диагностирован сепсис, является безопасным и эффективным методом лечения и может рассматриваться как адъюванта терапия [190, 191].*

### **3.2 Хирургическое лечение**

Не применимо

### **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 новорождённых с сепсисом проводится с учётом 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. устранение 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 новорождённых 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 необходимо строгое соблюдение всех санитарно-эпидемических норм и правил для медицинских организаций и отделений реанимации и интенсивной терапии, оказывающих помощь новорождённым детям.*

- Для снижения риска развития позднего неонатального сепсиса и уменьшения продолжительности парентерального питания всем недоношенным новорожденным с ЭНМТ **рекомендуется** раннее начало энтерального питания грудным молоком [194].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 3).**

*Комментарий: Грудное вскармливание способствует уменьшению длительности парентерального питания и ассоциировано с уменьшением вероятности развития позднего неонатального сепсиса у недоношенных новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [194].*

### **Диспансеризация новорожденных с сепсисом**

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

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

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

Медицинская помощь новорождённым 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 новорождённые с подтвержденным или подозреваемым сепсисом 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.

Новорождённого, находящегося в стационаре, не располагающего такими возможностями, следует в максимально короткие сроки перевести в медицинскую организацию, где есть все современные технологии, используемые при лечении сепсиса, в том числе при санации очага инфекции.

Медицинская эвакуация новорождённых с сепсисом и СШ в медицинскую организацию, имеющую возможность оказания необходимой специализированной медицинской помощи, осуществляется силами специализированных выездных бригад скорой медицинской помощи анестезиологии-реанимации или авиамедицинских выездных бригад скорой медицинской помощи, или выездных экстренных консультативных бригад скорой медицинской помощи. В каждом регионе необходимо разработать региональные правила экстренного перевода и протокол маршрутизации новорождённых с сепсисом и СШ с учетом имеющихся особенностей.

Новорождённый с явными признаками сепсиса или подозрением на него должен быть обязательно переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При оказании помощи новорождённому в ОРИТ взрослого многопрофильного стационара оправдано 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 ОРИТ*

Так как диагноз сепсиса у новорождённых предусматривает под собой обязательное наличие органной дисфункции, все пациенты с подозрением на сепсис должны быть госпитализированы в ОРИТ, что приводит к снижению внутрибольничной летальности.

#### *Показания к переводу пациента из ОРИТ*

После стабилизации состояния, нормализации гемодинамических показателей и устранения угрозы для жизни показан максимально ранний перевод новорождённого 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.

### **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Не применимо

### **Критерии оценки качества медицинской помощи**

	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен визуальный осмотр терапевтический	Да / Нет
2.	Выполнено микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность	Да / Нет
3.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый, исследование уровня С-реактивного белка с повтором через 72 часа после начала антибактериальной терапии и после завершения курса лечения	Да / Нет
4.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	Да / Нет
5.	Выполнено исследование кислотно-основного состояния и газов крови, уровня молочной кислоты в венозной крови	Да / Нет
6.	Выполнена эхокардиография	Да / Нет
7.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Да / Нет
8.	Выполнены рентгенография лёгких и обзорная рентгенография органов брюшной полости	Да / Нет
9.	Выполнена нейросонография	Да / Нет
10.	Назначена антибактериальная терапия	Да / Нет
11.	Проведена инфузионная терапия при септическом шоке в стартовом объёме не менее 30 мл/кг массы тела	Да / Нет
12.	Назначены кардиотонические средства, кроме сердечных гликозидов (код АТХ C01C) при отсутствии эффекта от инфузионной терапии	Да / Нет

13.	Начата неинвазивная искусственная вентиляция легких у новорожденных с кислородозависимостью	Да / Нет
14.	Начата инвазивная искусственная вентиляция легких при септическом шоке и остром респираторном дистресс-синдроме тяжёлой степени.	Да / Нет



## Список литературы

1. Самсыгина Г.А. Неонатальный сепсис. М.: издательская группа “ГЭОТАР-Медиа,” 2020. 192 с.
2. Seymour C.W. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016. Vol. 315, № 8.
3. Wynn J.L., Polin R.A. Progress in the management of neonatal sepsis: The importance of a consensus definition // Pediatric Research. 2018. Vol. 83, № 1.
4. Fjalstad J.W. et al. Early-Onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-Based Study in Norway // Pediatr Infect Dis J. 2015. Vol. 35, № 1.
5. Schulman J. et al. Neonatal intensive care unit antibiotic use // Pediatrics. 2015. Vol. 135, № 5.
6. Pana Z.D. et al. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. 2017. Vol. 6, № 1.
7. Шабалов Н.П. Неонатология / под ред. Н.П. Шабалова. – М.: издательская группа “ГЭОТАР-Медиа,” 2020.
8. Иванов Д.О. и др. Руководство по перинатологии. В 2-х томах. 2 изд. / под ред. Д.О. Иванова – СПб.: «Информ-Навигатор»
9. Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens // BioMed Research International. 2016. Vol. 2016.
10. Shankar-Hari M. 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 - Journal of the American Medical Association. 2016. Vol. 315, № 8.
11. Singer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // JAMA - Journal of the American Medical Association. 2016. Vol. 315, № 8.
12. Deutschman C.S., Tracey K.J. Sepsis: Current dogma and new perspectives // Immunity. 2014. Vol. 40, № 4.
13. Singer P.M. et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation // Lancet. 2004. Vol. 364, № 9433.
14. Wiersinga W.J. et al. Host innate immune responses to sepsis // Virulence. 2014. Vol. 5, № 1.
15. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: From cellular dysfunctions to immunotherapy // Nature Reviews Immunology. 2013. Vol. 13, № 12.

16. Хаертынов Х.С. и др. Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, №5. С. 176–182.
17. Fleischmann C. et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis // Archives of Disease in Childhood. 2021. Vol. 106, № 8.
18. Schlapbach L.J., Kissoon N. Defining pediatric sepsis // JAMA Pediatrics. 2018. Vol. 172, № 4.
19. Tan B. et al. Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Pediatrics. 2019. Vol. 173, № 4.
20. de Souza D., Machado F. Epidemiology of Pediatric Septic Shock // J Pediatr Intensive Care. 2019. Vol. 08, № 01.
21. Weiss S.L. et al. Executive summary: Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children // Pediatric Critical Care Medicine. 2020.
22. Weiss S.L. et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study // Am J Respir Crit Care Med. 2015. Vol. 191, № 10.
23. Неонатология: национальное руководство: в 2 т. Том 2 / под ред. Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярева. - 2-е изд., перераб. и доп. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2023.
24. Beck C. et al. Chorioamnionitis and Risk for Maternal and Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis // Obstetrics and Gynecology. 2021. Vol. 137, № 6.
25. Seyoum K. 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, № 9.
26. Workneh Bitew Z., Worku T., Alemu A. Effects of vitamin D on neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis // Food Sci Nutr. 2021. Vol. 9, № 1.
27. Гомелла Т.Л. и др. Неонатология. М.: «Лаборатория знаний», 2015.
28. Александрович Ю.С. и др. Сепсис новорождённых. 2018. 176 с.
29. Menon K. et al. Pediatric Sepsis Definition-A Systematic Review Protocol by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce // Critical Care Explorations. 2020. Vol. 2, № 6.
30. Davis A.L. et al. American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock // Critical Care Medicine. 2017. Vol. 45, № 6.
31. Ceschia G. et al. Expanding the Spectrum of Extracorporeal Strategies in Small Infants with Hyperammonemia // Blood Purification. 2023. Vol. 52, № 9–10.

32. Ni B. et al. A glance at transient hyperammonemia of the newborn: Pathophysiology, diagnosis, and treatment: A review // *Medicine (United States)*. 2022. Vol. 101, № 48.
33. Newman T.B. et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis // *Pediatrics*. 2010. Vol. 126, № 5.
34. Wiedmeier S.E. et al. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47000 patients in a multihospital healthcare system // *J. Perinatol.* 2009. Vol. 29, № 2. P. 130–136.
35. Pontrelli G. et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: A meta-analysis // *BMC Infect. Dis. BMC Infectious Diseases*, 2017. Vol. 17, № 1. P. 1–12.
36. 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, № 1.
37. Wynn J.L. et al. Timing of Multiorgan Dysfunction among Hospitalized Infants with Fatal Fulminant Sepsis // *Am J Perinatol.* 2017. Vol. 34, № 7.
38. Janota J. et al. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system. *Shock*. 2001. Vol. 15.
39. Cetinkaya M. et al. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. *Am J Crit Care*. 2012. Vol. 21.
40. van Leeuwen L.M. et al. Diagnostic value of maternal, cord blood and neonatal biomarkers for early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Clinical Microbiology and Infection*. 2024. Vol. 30, № 7.
41. Rees C.A. 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, № 1.
42. Anugu N.R., Khan S. Comparing the Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-Reactive Protein in Neonatal Sepsis: A Systematic Review // *Cureus*. 2021.
43. Poggi C. et al. Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Pediatrics*. 2022. Vol. 176, № 8.
44. Milas G.P., Karageorgiou V., Bellos I. Mean platelet volume and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2022. Vol. 35, № 25.
45. Wang J. et al. Diagnostic value of mean platelet volume for neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis // *Medicine (United States)*. 2020. Vol. 99, № 32.

46. Xin Y. 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, № 12.
47. Chen J. et al. Meta-analysis of the role of neutrophil to lymphocyte ratio in neonatal sepsis // *BMC Infect Dis*. 2023. Vol. 23, № 1.
48. Bai L. 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, № 1.
49. Gialamprinou D. 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. Vol. 7, №2.
50. Hernández G. 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 - Journal of the American Medical Association*. 2019. Vol. 321, № 7.
51. Chaudhry S. et al. Blood lactate levels and lactate clearance as predictors of mortality in neonatal sepsis // *Journal of Ayub Medical College*. 2022. Vol. 34, № 3.
52. Yilmaz A. et al. Evaluating of neonatal early onset sepsis through lactate and base excess monitoring // *Sci Rep*. 2023. Vol. 13, № 1.
53. Miller J.M. 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) // *Clinical Infectious Diseases*. 2024.
54. Woodford E.C. et al. Neonatal blood culture inoculant volume: feasibility and challenges // *Pediatr Res*. 2021. Vol. 90, № 5.
55. Sundararajan S. Ideal blood inoculant volume for neonatal sepsis evaluation: an alternative approach // *Pediatric Research*. 2021. Vol. 90, № 5.
56. Fleiss N. et al. The diagnostic utility of obtaining two blood cultures for the diagnosis of early onset sepsis in neonates // *Journal of Perinatology*. 2024. Vol. 44, № 5.
57. Fleiss N. et al. What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? // *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2022. Vol. 108, № 1.
58. Celik I.H. et al. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future // *Pediatric Research*. 2022. Vol. 91, № 2.
59. 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, № 9.

60. Meena R. et al. Umbilical Cord Blood Culture in Diagnosis of Early Onset Neonatal Sepsis // Indian J Pediatr. 2020. Vol. 87, № 10.
61. Dierikx T.H. et al. Umbilical cord blood culture in neonatal early-onset sepsis: a systematic review and meta-analysis // Pediatric Research. 2022. Vol. 92, № 2.
62. Freedman S.B., Roosevelt G.E. Utility of anaerobic blood cultures in a pediatric emergency department // Pediatric Emergency Care. 2004. Vol. 20, № 7.
63. Попов Д.А. и др. Ускоренные методы идентификации положительных гемокультур с применением MALDI-TOF масс-спектрометрии // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2016. Т. 18, №4. С. 296-307.
64. Попов Д.А. и др. Быстрая синдромная диагностика бактериемии – результаты первого опыта // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2023. Т. 25, №3. Р. 304–310.
65. Sass L, Karlowicz MG. Healthcare-Associated Infections in the Neonate. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2018.
66. María Cernada, Concepción De Alba Romero, Belén Fernández-Colomer, Noelia González-Pacheco, María González, María Luz Couce, Health care-associated infections in neonatology, Anales de Pediatría (English Edition), Vol. 100.
67. Bundy L.M. et al. Neonatal meningitis // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532264/>
68. NICE. Suspected sepsis: recognition, diagnosis and early management // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553314/>
69. Bedetti L. 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, № 6.
70. Bedetti L. et al. Safety and Success of Lumbar Puncture in Young Infants: A Prospective Observational Study // Front Pediatr. 2021. Vol. 9.
71. Flannery D.D. et al. Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management // Pediatric Research. 2022. Vol. 91, № 2.
72. Russell N.J. 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, № 6 June.
73. Zelellw D.A. et al. A Systemic Review and Meta-analysis of the Leading Pathogens Causing Neonatal Sepsis in Developing Countries // BioMed Research International. 2021. Vol. 2021.

74. Sands K. et al. Early-Onset Neonatal Sepsis in Low-and Middle-Income Countries: Current Challenges and Future Opportunities // *Infection and Drug Resistance*. 2022. Vol. 15.
75. Wen S.C.H. 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 Medicine*. 2021. Vol. 18, № 9.
76. Rallis D. et al. Fighting Antimicrobial Resistance in Neonatal Intensive Care Units: Rational Use of Antibiotics in Neonatal Sepsis // *Antibiotics*. 2023. Vol. 12, № 3.
77. Crellen T. et al. Transmission dynamics and control of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates in a developing country // *Elife*. 2019. Vol. 8.
78. Lee Y.Q. 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, № 2.
79. Sakai A.M. 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, № 7.
80. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities.
81. Попов Д.А. 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 терапия*. 2022. №2. С. 139–146.
82. Никитина И.В. 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.
83. Организация и проведение микробиологического мониторинга в медицинских организациях. Методические рекомендации МР 3.1.0346-24 (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 26 апреля 2024 г.)
84. Pugnali F. et al. Assessment of hemodynamic dysfunction in septic newborns by functional echocardiography: a systematic review // *Pediatric Research*. 2024. Vol. 95, № 6.
85. McGovern M. et al. Challenges in developing a consensus definition of neonatal sepsis // *Pediatric Research*. 2020. Vol. 88, № 1.
86. Yalçın N. 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.

87. 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(e1).
88. Al-Matary A. et al. Association between the timing of antibiotics administration and outcome of neonatal sepsis // *J Infect Public Health.* 2022. Vol. 15, № 6.
89. Schmatz M. et al. Surviving Sepsis in a Referral Neonatal Intensive Care Unit: Association between Time to Antibiotic Administration and In-Hospital Outcomes // *Journal of Pediatrics.* 2020. Vol. 217.
90. Kuzniewicz M.W. et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis // *JAMA Pediatr.* 2017. Vol. 171, № 4.
91. Que C. et al. Analysis of Differences in Neonatal Sepsis Caused by *Streptococcus Agalactiae* and *Escherichia Coli* // *Clin Lab.* 2024. Vol. 70, №7.
92. Cortese F. et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review // *Pediatrics and Neonatology.* 2016. Vol. 57, № 4.
93. Glaser M.A. et al. Neonatal Sepsis: A Review of Pathophysiology and Current Management Strategies // *Advances in Neonatal Care.* 2021. Vol. 21, № 1.
94. Boscarino G. et al. An Overview of Antibiotic Therapy for Early- and Late-Onset Neonatal Sepsis: Current Strategies and Future Prospects // *Antibiotics.* 2024. Vol. 13, № 3.
95. Korang S.K. et al. Antibiotic regimens for early-onset neonatal sepsis // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021. Vol. 2021, № 5.
96. Ting J.Y. et al. Practice Summary of Antimicrobial Therapy for Commonly Encountered Conditions in the Neonatal Intensive Care Unit: A Canadian Perspective // *Frontiers in Pediatrics.* 2022. Vol. 10.
97. Franco S. et al. Treatment options for neonatal infections in the post-cefotaxime era // *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* 2022. Vol. 20, №10.
98. Steadman E. et al. Evaluation of a potential clinical interaction between ceftriaxone and calcium // *Antimicrob Agents Chemother.* 2010. Vol. 54, №4.
99. Folgari L. et al. Tackling antimicrobial resistance in neonatal sepsis // *The Lancet Global Health.* 2017. Vol. 5, №11.
100. Kasem S. et al. Microbiological Characteristics and Resistance Patterns in a Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Surveillance Study // *Cureus.* 2024.
101. Minotti C. et al. Antimicrobial Resistance Pattern and Empirical Antibiotic Treatments in Neonatal Sepsis: A Retrospective, Single-Center, 12-Year Study // *Antibiotics.* 2023. Vol. 12, № 10.

102. Attia Hussein Mahmoud H. et al. Insight Into Neonatal Sepsis: An Overview // Cureus. 2023.
103. Li G. 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, №1.
104. Kakaraskoska Boceska B V.T.X.B.K.T.L.Q.L.C.E.S. 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, № 1. P. 3947.
105. Сухорукова М.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. P. 147–159.
106. Ma H. et al. Relevance and antimicrobial resistance profile of Klebsiella pneumoniae in neonatal sepsis // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2024. Vol. 37, № 1.
107. Daaboul D O.M.K.I.Y.I.G.D.P.A.M.C.Z.K.R.J.N.T.O.S. Neonatal sepsis due to NDM-1 and VIM-2 co-producing Pseudomonas aeruginosa in Morocco // J Antimicrob Chemother. 2024. Vol. 79, № 7. P. 1614–1618.
108. Poggi C., Dani C. New Antimicrobials for the Treatment of Neonatal Sepsis Caused by Multi-Drug-Resistant Bacteria: A Systematic Review // Antibiotics. 2023. Vol. 12, № 6.
109. Строкова С.О. и др. Малассезия-ассоциированные инфекции у новорожденных: перспективы молекулярно-генетических методов диагностики // Клиническая дерматология и венерология. 2023. Т. 22, №4. С. 392–398.
110. Chen I.T. et al. Malassezia furfur Emergence and Candidemia Trends in a Neonatal Intensive Care Unit during 10 Years: The Experience of Fluconazole Prophylaxis in a Single Hospital // Advances in Neonatal Care. 2020. Vol. 20, № 1.
111. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи // <https://omnidocor.ru/upload/iblock/5fe/5fe6192df5a6c0ebe0661f9a03120ae0.pdf>
112. Белобородов В.Б. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 19, №2. P. 84–114.
113. Дехнич А.В. 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.



114. Moss C.R. Fluid and Electrolyte Management in the Neonate: Potassium and Phosphorus // Neonatal Network. 2022. Vol. 41, № 4.
115. Moss C.R. Fluid and Electrolyte Management in the Neonate: Sodium and Chloride // Neonatal Network. 2022. Vol. 41, № 3.
116. Segar J.L., Jetton J.G. Fluid and electrolyte management in the neonate and what can go wrong // Current Opinion in Pediatrics. 2024. Vol. 36, № 2.
117. Segar J.L. A physiological approach to fluid and electrolyte management of the preterm infant: Review // Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. 2020. Vol. 13, № 1.
118. Jochum F., Moltu S.J., Senterre T., Nomayo A., Goulet O., Iacobelli S.; ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. Clin Nutr. 2018; 37(6 Pt B): 2344-2353. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.948.
119. 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 // Pediatric Nephrology. 2022. Vol. 37, № 5.
120. Миронов П.И. и др. Определение показаний к переходу к ограничительной тактике инфузионной терапии у критически больных недоношенных в раннем неонатальном периоде // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2024. – Vol. 21, №2. С. 39–45.
121. Cheng E. et al. Neonatal Hypocalcemia: Common, Uncommon, and Rare Etiologies // Neoreviews. 2023. Vol. 24, № 4.
122. Kumar K.R. et al. Association Between Hypoglycemia and the Occurrence of Early Onset Sepsis in Premature Infants // J Pediatric Infect Dis Soc. 2023. Vol. 12.
123. 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 Pediatrics. 2020. Vol. 7, № 12.
124. Liu Y. et al. Prognostic Value of Ionized Calcium Levels in Neonatal Sepsis // Ann Nutr Metab. 2020. Vol. 76, № 3.
125. Bakshi S. et al. Effect of fluid bolus on clinical outcomes in very low birth weight infants // Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics. 2020. Vol. 25, №5.
126. 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) // Pediatric Critical Care Medicine. 2018. Vol. 19, №4.

127. Munro M.J., Walker A.M., Barfield C.P. Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow // *Pediatrics*. 2004. Vol. 114, №6.
128. Nguyen H.B. et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: Insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE // *Critical Care*. 2016. Vol. 20, №1.
129. Huang D. et al. Lung ultrasound-guided fluid resuscitation in neonatal septic shock: A randomized controlled trial // *Eur J Pediatr*. 2024. Vol. 183, №3.
130. 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, №1.
131. Baske K. et al. Epinephrine versus dopamine in neonatal septic shock: a double-blind randomized controlled trial // *Eur J Pediatr*. 2018. Vol. 177, №9.
132. Joynt C., Cheung P.Y. Treating hypotension in preterm neonates with vasoactive medications. *Front Pediatr*. 2018; 6: 86.
133. Крючко Д.С. и др. Диагностика и лечение шока у новорождённых детей. Клинические рекомендации. М.: Российское общество неонатологов, 2019.
134. Altit G. et al. Corticosteroid Therapy in Neonatal Septic Shock--Do We Prevent Death? // *Am J Perinatol*. 2018. Vol. 35, № 2.
135. Tolia V.N. et al. The Association of Hydrocortisone Dosage on Mortality in Infants Born Extremely Premature // *Journal of Pediatrics*. 2019. Vol. 207.
136. Broersen L.H.A. et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015. Vol. 100, № 6.
137. Sudo Y. et al. Effect of Fentanyl for Preterm Infants on Mechanical Ventilation: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Neonatology*. 2023. Vol. 120, № 3.
138. Neches S.K., DeMartino C., Shay R. Pharmacologic Adjuncts for Neonatal Tracheal Intubation: The Evidence Behind Premedication // *NeoReviews*. 2023. Vol. 24, № 12.
139. Kumar P. et al. Clinical report - Premedication for nonemergency endotracheal intubation in the neonate // *Pediatrics*. 2010. Vol. 125, № 3.
140. Schulzke SM, Stoecklin B. Update on ventilatory management of extremely preterm infants-A Neonatal Intensive Care Unit perspective. *Paediatr Anaesth*. 2022 Feb;32(2):363-371. doi: 10.1111/pan.14369.
141. Sweet D.G. et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update // *Neonatology*. 2023. Vol. 120, № 1.

142. Emeriaud G. et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2) // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2023. Vol. 24, № 2.
143. Dassios T. et al. Permissive hypercapnia and oxygenation impairment in premature ventilated infants. *Respir Physiol Neurobiol*. 2023. Vol. 317
144. Ozawa Y, et al. Efficacy and safety of permissive hypercapnia in preterm infants: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2022. Vol. 57.
145. Cookson M.W., Kinsella J.P. Inhaled Nitric Oxide in Neonatal Pulmonary Hypertension // *Clinics in Perinatology*. 2024. Vol. 51, № 1.
146. Feng Z. et al. Efficacy of inhaled nitric oxide in preterm infants  $\leq 34$  weeks: a systematic review and meta—analysis of randomized controlled trials // *Frontiers in Pharmacology*. 2023. Vol. 14.
147. Moltu S.J. et al. Nutritional Management of the Critically Ill Neonate: A Position Paper of the ESPGHAN Committee on Nutrition // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021. Vol. 73, №2.
148. Mehta N.M. 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 // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2017. Vol. 41, №5.
149. Kirk A.H.P. et al. Nutritional Intake in Children with Septic Shock: A Retrospective Single-Center Study // *J Pediatr Intensive Care*. 2024. Vol. 13, №1.
150. Ortiz-Reyes L. 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, №1.
151. Wiechers C. et al. Optimizing early neonatal nutrition and dietary pattern in premature infants // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18, № 14.
152. Manurung T.N., Wungu C.D.K., 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 // *Pharmacognosy Journal*. 2022. Vol. 14, №6.
153. Juliany Caroline Silva de Sousa et al. Nutritional Factors Associated with Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Newborns // *Nutrients*. 2021. Vol. 14, № 1. P. 196.
154. Moliner-Calderón E. et al. The role of human milk feeds on inotrope use in newborn infants with sepsis // *Front Pediatr*. 2023. Vol. 11.

155. Patel J.J. et al. Enteral nutrition in septic shock: A call for a paradigm shift // *Current Opinion in Critical Care*. 2024. Vol. 30, № 2.
156. Wang Y. sen et al. Analysis of risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants: a multicenter observational study // *BMC Pediatr*. 2023. Vol. 23, № 1.
157. Sturrock S. et al. Improving the Treatment of Neonatal Sepsis in Resource-Limited Settings: Gaps and Recommendations // *Res Rep Trop Med*. 2023. Vol. Volume 14.
158. Imdad A. et al. Effects of neonatal nutrition interventions on neonatal mortality and child health and development outcomes: A systematic review // *Campbell Systematic Reviews*. 2021. Vol. 17, № 1.
159. Conti M.G. et al. Immunometabolic approaches to prevent, detect, and treat neonatal sepsis // *Pediatric Research*. 2020. Vol. 87, № 2.
160. Tume L.N. et al. Gastric Residual Volume Measurement in U.K. PICUs: A Survey of Practice // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2019. Vol. 20, № 8.
161. Chirico V L.A.T.F.C.G.M.L.M.P.G.E.C.R. Acute Kidney Injury in Neonatal Intensive Care Unit: Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors // *J Clin Med*. 2024. Vol. 13, № 12. P. 3446.
162. Xu J. 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, № 2.
163. Erkol Tuncer H. et al. Continuous renal replacement therapy in critically ill children: Single-center experience // *Turk J Med Sci*. 2021. Vol. 51, № 1.
164. Banigan M.A. et al. Association of continuous kidney replacement therapy timing and mortality in critically ill children // *Pediatric Nephrology*. 2024. Vol. 39, № 7.
165. Cortina G. 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) // *European Journal of Pediatrics*. 2024. Vol. 183, № 2.
166. O'Reilly HD M.K. Sepsis in paediatrics // *BJA Educ*. 2021. Vol. 21, № 2. P. 51–58.
167. Лекманов А.У. и др. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021. Т. 11.
168. Xu J. et al. Real-life effects, complications, and outcomes in 39 critically ill neonates receiving continuous kidney replacement therapy // *Pediatric Nephrology*. 2023. Vol. 38, № 9.

169. Askenazi D. et al. Smaller circuits for smaller patients: improving renal support therapy with Aquadex™ // *Pediatric Nephrology*. 2016. Vol. 31, № 5.
170. Tokumasu H., Watabe S., Tokumasu S. Effect of hemodiafiltration therapy in a low-birthweight infant with congenital sepsis // *Pediatrics International*. 2016. Vol. 58, № 3.
171. Peruzzi L. et al. Neonatal Sepsis with Multi-Organ Failure and Treated with a New Dialysis Device Specifically Designed for Newborns // *Case Rep Nephrol Dial*. 2014. Vol. 4, № 2.
172. Yang L.F. 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, № 1.
173. Cai C. 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, №1.
174. 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, № 8.
175. Battista J. et al. CARPEDIEM® for continuous kidney replacement therapy in neonates and small infants: a French multicenter retrospective study // *Pediatric Nephrology*. 2023. Vol. 38, № 8.
176. Чугунова О.Л. 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.
177. Mathias S. et al. The effect of exchange transfusion on mortality in neonatal sepsis: a meta-analysis // *Eur J Pediatr*. 2022. Vol. 181, № 1.
178. Bottari G. et al. Hemoperfusion with Cytosorb in pediatric patients with septic shock: A retrospective observational study // *International Journal of Artificial Organs*. 2020. Vol. 43, № 9.
179. Nishizaki N. et al. Clinical Effects and Outcomes After Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion Treatment for Septic Shock in Preterm Neonates // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020. Vol. 21, № 2.
180. Nishizaki N. et al. Unsatisfactory short-term neurodevelopmental outcomes of preterm infants who received polymyxin b-immobilized fiber column-direct hemoperfusion for septic shock // *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2021. Vol. 253, № 4.
181. Rey S. et al. Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial // *Shock*. 2023. Vol. 59, № 6.

182. Макулова А.И., Топоркова А.О., Холоднова Н.В., Макарова Л.М., Козлова Ю.С., Кузнецова И.В., Журочко Д.П., Афуков И.И. Гемосорбция у новорожденного с ранним неонатальным сепсисом (клинический случай). Неонатология: новости, мнения, обучение. 2024. Vol. 12.
183. Schlapbach L.J. et al. Resuscitation with Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamin in Children with Septic Shock: A Multicenter Randomized Pilot Study // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2024. Vol. 25, № 2.
184. Жибурт Е.Б. Детская трансфузиология // Издательская группа “ГЭОТАР-Медиа.” 2023. Р. 344.
185. Girelli G. et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology // *Blood Transfus.* 2015. Vol. 13.
186. Roseff S.D., Luban N.L.C., Manno C.S. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion // *Transfusion*. 2002. Vol. 42, № 11.
187. Nellis M.E. 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) // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2022. Vol. 23, № 1.
188. Ribeiro H.S. et al. Platelet transfusions in preterm infants: current concepts and controversies – a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Pediatrics*. 2023. Vol. 182, № 8.
189. Curley A. et al. Randomized Trial of Platelet-Transfusion Thresholds in Neonates. *New England Journal of Medicine*, 2019. Vol. 380.
190. 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.
191. Pan B. et al. Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Translational Medicine*. 2023. Vol. 21, № 1.
192. Dinleyici E.C. et al. Clinical efficacy of IgM-enriched immunoglobulin as adjunctive therapy in neonatal and pediatric sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Pediatrics*. 2023. Vol. 11.
193. Nassir K.F. 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.

194. Coyne R H.W.P.H.M.D.D.C.P.R. 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, № 6. P. 425–434.
195. Funke A., Berner R., Traichel B., Schmeisser D., Leititis J.U., Niemeyer C.M. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia. *Pediatrics*. 2000; 106(1Pt 1): 45-51.
196. Cantey, Joseph B. et al., eds. *Nelson's Neonatal Antimicrobial Therapy*. 2nd edition. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2024.
197. Poggi C. et al. New antimicrobials for the treatment of neonatal sepsis caused by multi-drug-resistant bacteria: A systematic review. *antibiotics (Basel)*. 2023; Vol. 12.
198. Pacifici G.M. Clinical Pharmacology of Tigecycline in Children. *Ann Clin Pharmacol Toxicol*. 2021. Vol. 2.
199. Pacifici G.M. Clinical Pharmacology of Caspofungin in Infants and Children. *J Clin Pharmacol Ther*. 2020; Vol. 1.
200. Sáez-Llorens X. et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009. Vol 53.
201. Jentzer J.C. et al. Pharmacotherapy Update on the Use of Vasopressors and Inotropes in the Intensive Care Unit // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2015. Vol. 20, № 3.
202. Володин Н.Н. и др. Клинические рекомендации. Неонатология. // М.: издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2019. – С. 320.
203. Dasgupta S. et al. Neonatal hypotension, the role of hydrocortisone and other pharmacological agents in its management. *J Pediatr Child Care*. 2016; 2.
204. Bradley John S. et al., eds. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy*. 29th edition. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2023.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Александрович Юрий Станиславович** – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный детский специалист анестезиолог-реаниматолог Северо-Западного федерального округа Минздрава России, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, член Ассоциации детских анестезиологов-реаниматологов России
2. **Балашова Екатерина Николаевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Института профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, член Совета Российского общества неонатологов
3. **Боронина Ирина Владимировна** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет» им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, заместитель главного врача по неонатологии БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1»
4. **Завьялова Анна Никитична** – доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, врач-диетолог Клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России



5. **Золотарева Любовь Святославовна** – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог, старший научный сотрудник отдела детской реконструктивной и пластической хирургии НИИ Клинической хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-методист ГАУЗ МО «Московский областной хоспис для детей»
6. **Иванов Дмитрий Олегович** – д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения России, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, главный внештатный неонатолог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
7. **Кирилочев Олег Константинович** – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.
8. **Лисица Иван Александрович** – ассистент кафедры общей медицинской практики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
9. **Макулова Анастасия Ивановна** – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, руководитель центра неонатальной нефрологии и диализа ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения Москвы, доцент кафедры педиатрии имени академика М.Я. Студеникина лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
10. **Миронов Петр Иванович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии с курсом института дополнительного профессионального

образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

11. **Осокина Регина Агзамовна** – врач клинический фармаколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.
12. **Павловская Екатерина Юрьевна** – ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения России, врач анестезиолог-реаниматолог СПб ГУЗ «Детская городская больница №17 Святителя Николая Чудотворца»
13. **Попов Дмитрий Александрович** – профессор РАН, доктор медицинских наук, заведующий микробиологической (бактериологической) лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, главный внештатный специалист по медицинской микробиологии Минздрава России в Центральном федеральном округе
14. **Пшениснов Константин Викторович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения России, член Ассоциации детских анестезиологов-реаниматологов России
15. **Сергеева Вера Алексеевна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России

**16. Середняков Константин Владимирович** – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения России, заведующий отделением анестезиологии-реанимации ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства

**17. Фёдорова Лариса Арзумановна** – к.м.н., доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения России.

Конфликт интересов: отсутствует.

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных PubMed, EMBASE и MEDLINE, Scopus, Web of Science, e-library, clinicaltrial.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 5 лет.

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

- P (population) – популяция пациентов и характеристика заболевания (новорожденные с сепсисом и СШ)
- I (interventions) – вмешательства (мероприятия интенсивной терапии)
- P (professionals) – целевая аудитория КР (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)

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

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

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) (Таблица 1,2) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации (диагностических, профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) с расшифровкой и шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) (Таблица 3) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

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, которые сфокусированы 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 была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

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:

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-инфекционисты
5. Врачи-клинические фармакологи
6. Студенты медицинских ВУЗов;
7. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

**Таблица 1** – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
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 мета-анализа
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
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2** – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические

	исследования) или мнение экспертов
--	------------------------------------

**Таблица 3** – Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

<b>УУР</b>	<b>Расшифровка</b>
<b>А</b>	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
<b>В</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)
<b>С</b>	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)

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

**Приложение А3.1. Связанные документы**

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. N 909н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «анестезиология и реаниматология»
3. Приказ Минздрава России от 20.06.2013 N 388н (ред. от 21.02.2020) "Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи" (Зарегистрировано в Минюсте России 16.08.2013 N 29422)
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 г. N 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «трансфузиология»
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 921н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «Неонатология»
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
7. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения) версия 2019.
8. Номенклатура медицинских услуг (приказ Минздрава России от 13 октября 2017 г. N 804н).
9. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи (Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. N 2406-р).



**Приложение А3.2. Показатели нейтропении у новорождённых в зависимости от массы тела и постконцептуального возраста**

**Критерии диагностики нейтропении у новорожденных [195]**

<b>Масса тела при рождении <math>\leq 1500</math> г</b>		<b>Масса тела при рождении <math>&gt; 1500</math> г</b>	
<b>Возраст, Часы</b>	<b>Нейтропения, количество клеток/мкл</b>	<b>Возраст, Часы</b>	<b>Нейтропения, количество клеток/мкл</b>
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

## Приложение А.3.3. Шаблон обоснования диагноза «Сепсис новорожденного» для оформления истории болезни

### Обоснование диагноза «Сепсис новорожденного»

**1. Инфекционный очаг:** ПНЕВМОНИЯ, НЭК, КОНЪЮКТИВИТ, ОМФАЛИТ, МЕНИНГИТ, ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (нужное подчеркнуть)

**2. Полиорганная недостаточность (не менее 3 систем) (подчеркнуть систему и признаки)**

Нарушения функции органов	Клинические	Лабораторные
<b>ДЫХАТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ</b>	Тахипное или брадипное Цианоз периоральный, общий Аускультативно ослабленное дыхание, возможна крепитация Необходимость в ИВЛ или РЕЕР	$p_aO_2 < 60$ мм.рт.ст. $s_pO_2 < 90\%$ Респираторный или смешанный ацидоз
<b>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ</b>	Тахикардия или брадикардия Расширение границ сердца Нарушения ритма Артериальная гипотензия Увеличение печени, отеки Необходимость гемодинамической поддержки	Изменение ЦВД, давления заклинивания в легочной артерии Снижение фракции выброса Снижение сердечного выброса Изменения по данным ЭКГ метаболического характера
<b>ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ</b>	Олигурия Анурия Отеки	Увеличение в крови уровня креатинина и/или мочевины Снижение диуреза Снижение СКФ и канальцевой реабсорбции воды и натрия, гиперкалиемия Протеинурия
<b>ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ</b>	Увеличение печени Желтуха	Повышение уровня АСТ, АЛТ Нарушение синтетической функции печени (гипопротеинемия, гипоальбуминемия) Нарушение конъюгации билирубина или синдром холестаза Снижение ПИ Удлинение АЧТВ
<b>НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ГЕМОСТАЗА</b>	Склонность к спонтанной кровоточивости, кровоточивости из мест инъекций, тромбозы	Удлинение ПВ и АЧТВ Удлинение тромбинового времени, повышение содержания РКМФ, продуктов деградации фибрина, удлинение АКТ, положительный этаноловый тест Депрессия фибринолиза Снижение уровня протеина С Тромбоцитопения Анемия
<b>НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СИСТЕМЫ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ</b>	Срыгивания, рвота Застой в желудке, неусвоение ЭП Диарея Парез кишечника Желудочно-кишечные кровотечения Патологические примеси в стуле (слизь, зелень, кровь) Ишемия или инфаркт тонкой кишки	Рентгенологические признаки пареза кишечника или НЭК Дисбактериоз
<b>НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ</b>	Синдром угнетения безусловно-рефлекторной деятельности Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости Неонатальные судороги Кома	УЗ признаки ишемического поражения ЦНС Признаки отека мозга по НСГ Признаки гипертензионно-гидроцефального с-ма на НСГ УЗ-признаки ВЖК Нарушения биоэлектрической активности коры ГМ Небольшое повышение уровня белка при нормальном или повышенном цитозе СМЖ
<b>НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЖЕЛЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ</b>	Потеря массы тела Признаки надпочечниковой недостаточности Отечный с-м С-м транзиторной недостаточности гормонов щитовидной железы	Гипогликемия (вначале гипергликемия) Транзиторное снижение уровня кортизола (в начальной фазе шока может быть гиперкортизолемиа) Снижение уровня Т3, Т4, особенно при шоке Нормальный или повышенный уровень ТТГ, при шоке – снижение уровня ТТГ Снижение уровня СТГ, особенно при шоке

**3. Системный воспалительный ответ (документируется при выявлении 2 признаков СВО при условии, что один из них является гематологическим, либо не менее 3 любых признаков)** (Нужное подчеркнуть и вставить значения)

Группы признаков	Показатели
1 группа Группа нарушения терморегуляции	Т тела > 38°C Т тела > 37°C Т тела < 36°
2 группа Группа гемограммы	Лейкоцитоз <input type="text"/> (1-2 день > 30 000) (3-7 д > 20 000) ( >7д >15 000) Лейкопения <input type="text"/> (<5000) Нейтрофилез <input type="text"/> (1-2 д > 20 000) (3-7 д >7000) ( > 7д >7000) Нейтропения <input type="text"/> см.таблицу Увеличение кол-ва п/я форм <input type="text"/> (1-2д >5 000) (с 3 д >2 000) НИ <input type="text"/> (≥0,2) Токсическая зернистость нейтрофилов
3 группа Группа признаков ДВС-синдрома	Тромбоцитопения <input type="text"/> Другие признаки ДВС
4 группа Группа метаболических нарушений	Глюкоза крови <input type="text"/> (>8,0 ммоль/л) (<2,6 ммоль/л) Мочевина <input type="text"/> (>8 ммоль/л возрасте >3с)
5 группа Группа признаков белков острой фазы	СРБ <input type="text"/> (мг/л)
6 группа Системное воспаление бактериальной этиологии	ПКТ <input type="text"/> (нг/мл) см.таблицу

■нейтропения (Manroe et al., 1979., Mouzinho, 1994., Funke A., 2000., Schmutz et al., 2008.,)

Возраст (часы)	>1500 г	Возраст (часы)	≤ 1500 г
0-6	<2000 кл/мкл	0-6	<500 кл/мкл
>6-12	<4000 кл/мкл	>6-12	<1500 кл/мкл
>12-24	<6000 кл/мкл	>12-30	<1800 кл/мкл
>24-48	<4000 кл/мкл	>30-48	<1500 кл/мкл
>48-72	<2000 кл/мкл	>48	<1100 кл/мкл
>72	<1500 кл/мкл		

Возраст в часах	ПКТ (нг/мл)
0-72	>2,5
Более 72	> 2,0

**Заключение:**

**Приложение А3.4. Схемы применения противомикробных препаратов системного действия (код АТХ J) для лечения сепсиса у новорождённых**

Препарат	Режим дозирования			
Ампициллин** (код АТХ – J01CA01) для внутривенного введения	Масса < 2000 г		Масса тела > 2000 г	
	0-7 дней	8-28 дней	0-7 дней	8-28 дней
	25-50 мг/кг каждые 12 ч	50 мг/кг каждые 8 ч	50 мг/кг каждые 8 ч	50 мг/кг каждые 6 ч
Ампициллин** (код АТХ – J01CA01) (менингит, вызванный стрептококком группы В)	Тяжёлые инфекции (в том числе инфекции ЦНС): 100-200 мг/кг/сутки, каждые 3-4 часа			
Ампициллин + сульбактам** (код АТХ – J01CR01)	0 – 7 дней		8 – 28 дней	
	75 мг/кг/сутки, каждые 12 ч		150 мг/кг/сутки, каждые 8 ч	
	Указаны суммарные дозы ампициллина и сульбактама в соотношении 2:1 Максимальная суточная доза сульбактама: 80 мг/кг/сутки			
#Пиперациллин + тазобактам** (код АТХ – J01CR05) [196]	ГВ < 32 недели		ГВ ≥ 32 недели	
	0-60 дней		0-14 дней	14-60 дней
	80 мг/кг каждые 8 ч		80 мг/кг каждые 8 ч	100 мг/кг каждые 8 часов
	Указаны суммарные дозы пиперациллина и тазобактама в соотношении 8:1			
#Цефазолин** (инфекции, вызванные метициллинчувствительными штаммами стафилококков) (код АТХ – J01DB04) [196]	Масса < 2000 г		Масса тела > 2000 г	
	50 мг/кг/сутки каждые 12 ч (по 25 мг/кг каждые 12 часов)		0-7 дней жизни	более 7 дней жизни
			75 мг/кг/сутки (по 25 мг/кг каждые 8 ч)	50 мг/кг каждые 8 часов
Цефотаксим** (код АТХ – J01DD01)	50 мг/кг/сутки, в 2-4 введения (внутривенно) При тяжёлых инфекциях – 150-200 мг/кг/сутки в 2-4 введения (внутривенно)			
Цефотаксим + сульбактам** (код АТХ – J01DD51)	Дозы приводятся в пересчете на цефотаксим: 50 мг/кг сутки в 2-4 введения При тяжёлых инфекциях 150-200 мг/кг/сутки в 2-4 введения Максимальная суточная доза сульбактама: 80 мг/кг/сутки			
Цефтриаксон** (код АТХ – J01DD)	0 – 14 дней		0 – 14 дней	
	20-50 мг/кг/сутки один раз в сутки		20-80 мг/кг/сутки один раз в сутки	
	У недоношенных детей до 41 недели постконцептуального возраста противопоказан. Противопоказан новорожденным с гипербилирубинемией, желтухой, ацидозом и гипоальбуминемией. Противопоказан при одновременном назначении кальцийсодержащих растворов (например, при парентеральном питании) из-за риска образования преципитатов кальциевых солей Максимальная суточная доза: 50 мг/кг, вводится в течение 30 минут и более.			

Цефоперазон + сульбактам** (код АТХ – J01DD62)	Указаны суммарные дозы цефоперазона и сульбактама: 40-80 мг/кг/сутки При тяжёлых инфекциях – 160 мг/кг/сутки. В первую неделю жизни следует вводить каждые 12 ч, в дальнейшем – в 2-4 введения. Максимальная суточная доза цефоперазона – 160 мг/кг/сутки, сульбактама – 80 мг/кг/сутки.			
Цефтазидим** (код АТХ – J01DD02)	25-60 мг/кг/сутки в 2 введения. Безопасность и эффективность применения препарата в режиме продленной инфузии у новорожденных от 0 до 28 дней и детей от 28 дней и до 2 месяцев не изучалась.			
#Цефтазидим** (код АТХ – J01DD02)	Альтернативная схема [204]			
	Масса < 2000 г		Масса тела > 2000 г	
	0-7 дней	8-28 дней	0-7 дней	8-28 дней
	100 мг/кг/сутки в 2 введения	150 мг/кг/сутки в 3 введения (у детей с весом при рождении <1 кг доза не меняется до 14 дней жизни)	100 мг/кг/сутки в 2 введения	150 мг/кг/сутки в 3 введения
#Цефтазидим + [Авибактам]** (код АТХ – J01DD52) [197]	Указана суммарная доза цефтазидима и авибактама: 50 (40+10) мг/кг каждые 8 ч. Длительность инфузии 2 ч			
#Цефепим** (код АТХ – J01DE01) [196]	ГВ <36 недель		ГВ ≥36 недель	
	60 мг/кг/сутки в 2 введения (30 мг/кг каждые 12 ч)		100 мг/кг/сутки в 2 введения (50 мг/кг каждые 12 часов)	
Цефтаролин фосамил** (код АТХ – J01DI02)	6 мг/кг каждые 8 ч, длительность инфузии 60 минут			
#Меропенем** (код АТХ – J01DH02) (инфекции, вызванные штаммами, чувствительными при стандартном режиме дозирования [196])	ГВ <32 недель		ГВ ≥32 недель	
	0-14 дней	14-90 дней	0-14 дней	14-90 дней
	20 мг/кг каждые 12 ч	20 мг/кг каждые 8 ч (коррекция дозы в возрасте 14 дней)	20 мг/кг/сутки каждые 8 ч	30 мг/кг каждые 8 ч (коррекция дозы в возрасте 14 дней)
#Меропенем** (код АТХ – J01DH02) (менингит, инфекции, вызванные штаммами, чувствительными при увеличенной экспозиции) [196]	ГВ <32 недель		ГВ ≥32 недель	
	0-14 дней	14-90 дней		
	40 мг/кг каждые 12 ч	40 мг/кг каждые 8 ч (коррекция дозы в возрасте 14 дней)	40 мг/кг каждые 8 ч	
#Азтреонам (код АТХ – J01DF01) [196]	Масса < 2000 г		Масса тела > 2000 г	
	0-7 дней	8-28 дней	0-7 дней	8-28 дней
	60 мг/кг/сутки, каждые 12 ч	90 мг/кг/сутки, каждые 8 ч	90 мг/кг/сутки, каждые 8 ч	120 мг/кг/сутки, каждые 6 ч

Фосфомицин** (код АТХ – J01XX01) для внутривенного введения	200-400 мг/кг/сутки в 3 введения					
#Гентамицин** (код АТХ – J01GB03) [196]	Режим дозирования препарата у новорожденных (внутривенное введение лекарственных препаратов)					
	ГВ < 30 недель		0-14 день: 5 мг/кг каждые 48 ч			
			15-30 день: 5 мг/кг каждые 36 ч			
	ГВ = 30-34 недели		0-10 дней: 5 мг/кг каждые 36 ч			
			11-30 дней: 5 мг/кг каждые 24 ч			
	ГВ ≥ 35 недель		0-7 дней: 4 мг/кг каждые 24 ч			
8-30 дней: 5 мг/кг каждые 24 ч						
Амикацин** (код АТХ – J01GB06)	Недоношенные		Доношенные			
	Нагрузочная доза: 10 мг/кг Поддерживающая доза: 7,5 мг/кг каждые 18-24 ч		Нагрузочная доза: 10 мг/кг Поддерживающая доза: 7,5 мг/кг каждые 12 ч в течение 7-10 дней			
	Альтернативная схема [196]					
#Амикацин** (код АТХ – J01GB06)	Срок гестации < 30 недель		0 – 14 день: 15 мг/кг каждые 48 ч			
			> 14 дней: 15 мг/кг каждые 24 ч			
	Срок гестации 30 – 34 недели		0 – 10 дней: 15 мг/кг каждые 24 ч			
			> 10 дней: 15 мг/кг каждые 24 ч			
Срок гестации ≥35 недель			0 – 7 день: 15 мг/кг каждые 24 ч			
			> 7 дней: 17,5 мг/кг каждые 24 ч			
Нетилмицин (код АТХ – J01GB07)	0-7 дней		8-28 дней			
	6 мг/кг/сутки (по 3 мг/кг каждые 12 ч)		7,5 – 9,0 мг/кг/сутки (по 2-2,5 мг/кг каждые 8 ч)			
Ванкомицин** (код АТХ – J01XA01)	0-7 дней		8-30 дней			
	Нагрузочная доза: 15 мг/кг (максимальная разовая доза) Поддерживающая доза: 10 мг/кг каждые 12 ч		10 мг/кг каждые 8 ч			
	Следует вводить в течение 60 мин и более мин. Концентрация приготовленного раствора не должна превышать 2,5-5 мг/мл. Скорость введения не более 10 мг/мин. При необходимости ограничения дотации жидкости, может применяться концентрация до 10 мг/мл, скорость введения не должна превышать 10 мг/мин					
	Срок гестации [196]					
	≤ 28 недель		> 28 недель			
	Нагрузочная доза: 20 мг/кг					
	Концентрация креатинина, мг/дл	Доза, мг/кг	Кратность введения	Концентрация креатинина, мг/дл	Доза, мг/кг	Кратность введения
	< 0,5	15	Каждые 12 ч	< 0,7	15	Каждые 12 ч
	0,5 – 0,7	20	Каждые 24 ч	0,7 – 0,9	20	Каждые 24 ч
	0,8 – 1,0	15	Каждые 24 ч	1,0 – 1,2	15	Каждые 24 ч
	1,1 – 1,4	10	Каждые 24 ч	1,3 – 1,6	10	Каждые 24 ч
	> 1,4	15	Каждые 48 ч	> 1,6	15	Каждые 48 ч

Тейкопланин (код АТХ – J01XA02)	В первые сутки 16 мг/кг/сутки однократно; со вторых суток – 8 мг/кг/сутки однократно за 30 мин.			
Линезолид** (код АТХ – J01XX08) раствор для инфузий	30 мг/кг/сутки (по 10 мг/кг каждые 8 ч)			
#Даптомицин** (код АТХ – J01XX09) [196]	12 мг/кг/сутки, каждые 12 ч			
Полимиксин В** / (код АТХ – J01XB02) порошок для приготовления раствора для инъекций	При нормальной функции почек 2,5-4,0 мг/кг/сутки, каждые 12 ч Инtrateкальное введение (является терапией выбора при менингите, вызванном <i>P. aeruginosa</i> ): детям до 2 лет – 2 мг один раз в сутки в течение 3-4 дней или по 2,5 мг один раз в 2 дня, затем в дозе 2,5 мг через день еще в течение 2 недель после получения отрицательного результата бактериологического посева и нормализации концентрации глюкозы в спинномозговой жидкости.			
Колистиметат натрия (код АТХ – J01XB01) [196] для внутривенного применения	75000 – 150000 МЕ/кг/сутки, каждые 8 ч. Дозу рассчитывают на основании сухой массы тела (без учета жировой ткани)			
#Тигециклин** (код АТХ – J01AA12) [198]	1,2 мг/кг/сутки каждые 12 ч с возможной нагрузочной дозой 0,6 м/кг			
Метронидазол** (код АТХ – G01AF01)	7,5 мг/кг массы тела каждые 8 часов в течение 3 дней, затем 7,5 мг/кг каждые 12 часов до 7 дней. Скорость введения 5 мл/мин.			
#Метронидазол**	Альтернативная схема введения [196]			
	Нагрузочная доза: 15 мг/кг			
	Масса < 2000 г		Масса тела > 2000 г	
	0-7 дней	8-28 дней	0-7 дней	8-28 дней
	15 мг/кг/сутки, в два введения (каждые 12 часов)		22,5 мг/кг/сутки, в три введения (каждые 8 часов)	30 мг/кг/сутки, в три введения (каждые 8 часов)
#Ципрофлоксацин** (код АТХ – J01MA02) [196]	Масса < 2000 г		Масса тела > 2000 г	
	30 мг/кг/сутки, каждые 12 ч		50 мг/кг/сутки, каждые 12 ч	
#Рифампицин** (код АТХ – J04AB02) [196]	10 мг/кг/сутки, каждые 24 часа 0-7 дней жизни 15 мг/кг/сутки каждые 24 часа 8-28 дней жизни			
Флуконазол** (код АТХ – J02AC01) раствор для инфузий	Профилактика грибковых инфекций при иммуносупрессии		3-12 мг/кг/сутки, однократно	
	Кандидоз слизистых оболочек		Нагрузочная доза: 6 мг/кг/сутки, однократно Поддерживающая доза: 3 мг/кг/сутки, однократно	
	Инвазивный кандидоз, криптококковый менингит		6-12 мг/кг/сутки, однократно	
	В возрасте 0-14 дней жизни препарат вводится 1 раз в 72 часа, с 14 по 27 сутки жизни 1 раз в 48 ч. Максимальная доза = 12 мг/кг/сутки.			

Микафунгин** (код АТХ – J02AX05)	Профилактика кандидоза: 2 мг/кг/сутки, однократно Лечение кандидоза: 4-10 мг/кг/сутки, однократно При тяжёлых инфекциях ЦНС назначается в дозе 10 мг/кг/сутки.
#Каспофунгин** (код АТХ – J02AX04) [199, 200]	25 мг/м <sup>2</sup> площади поверхности тела, однократно
Амфотерицин В [липидный комплекс]** (код АТХ – J02AA01)	Начальная доза: 0,25 мг/кг/сутки, однократно. В дальнейшем дозу постепенно увеличивают на 5-10 мг в день до суточной дозы 0,5-1 мг/кг. При тяжёлых инфекциях, вызываемых менее чувствительными возбудителями, суточная доза может варьировать от 1 мг/кг/сутки до 1,5 мг/кг/сутки через день.

**Приложение А3.5. Суточная потребность в жидкости у новорождённых в зависимости от срока гестации и постконцептуального возраста (мл/г) [118]**

Срок гестации	День жизни				
	1	2	3	4	5
Доношенный	40 – 60	50 – 70	60 – 80	60 – 100	100 – 140
Недоношенный	60 – 80	80 – 100	100 – 120	120 – 140	140 – 160
Недоношенный	70 – 90	90 – 110	110 – 130	130 – 150	160 – 180
Недоношенный	80 – 100	100 – 120	120 – 140	140 – 160	160 – 180
Переходная фаза: 140 – 170					
Фаза стабилизации: 140 – 160					

**Приложение А3.6. Дозы препаратов для кардиотонической поддержки [132, 201]**

Препарат	Стартовая доза, мкг/кг/мин	Диапазон доз, мкг/кг/минуту	Титрование доз (5-15 минут)	Отмена (5-15 минут)	Побочные эффекты
Добутамин** (код АТХ C01CA07)	2,5 – 5,0	2,5 – 10,0	2,5 – 5,0	2,5 – 5,0	1. Тахикардия 2. Избегать применения при обструкции выносящих трактов желудочков
#Допамин** (код АТХ C01CA04)	2,0 – 10,0	2,0 – 20,0	2,5 – 5,0	1,0	1. Тахикардия 2. Увеличение нагрузки на оба желудочка за счёт повышения системного и лёгочного



					<p>сосудистого сопротивления</p> <p>3. При использовании в дозе 10 мкг/кг/мин может стать причиной право-левого шунтирования крови на уровне артериального протока</p> <p>4. Уменьшение эффективности при длительном применении</p>
#Эпинефрин** (код АТХ C01CA24)	0,02 – 0,05	0,005 – 0,2	0,02 – 0,05	0,02 – 0,05	<p>1. Гипергликемия</p> <p>2. Гиперлактатемия</p> <p>3. Тахикардия</p> <p>4. Может увеличивать потребление кислорода миокардом</p> <p>5. Избегать применения при обструкции выносящих трактов желудочков</p>
#Норэпинефрин** (код АТХ C01CA03)	0,01 – 0,04	0,04 – 1,0	0,02 – 0,04	0,02 – 0,04	<p>1. Тахикардия</p> <p>2. Ухудшение перфузии тканей из-за вазоконстрикции</p>

**Приложение А3.7. Стартовые параметры инвазивной искусственной вентиляции лёгких в зависимости от особенностей течения заболевания [202]**

Особенности состояния пациента	Стартовые параметры ИВЛ	Целевые значения газового состава крови
Недоношенный новорожденный, первые семь дней жизни	<p>PIP = 12-20 см H<sub>2</sub>O</p> <p>PEEP = 5-6 см H<sub>2</sub>O</p> <p>f = 40-60/минуту</p> <p>t<sub>insp</sub> = 0,3-0,35 с</p> <p>V<sub>t</sub> = 4-6 мл/кг</p>	<p>pH = 7,25 – 7,35</p> <p>pO<sub>2</sub> = 40 – 60 мм рт. ст.</p> <p>pCO<sub>2</sub> = 45 – 55 мм рт. ст.</p> <p>Избегать снижения pCO<sub>2</sub> &lt; 35 мм рт. ст.!</p> <p>SaO<sub>2</sub> = 91-95%</p>
Недоношенный новорожденный, более семи дней жизни	<p>t<sub>insp</sub> = 0,35-0,45 с</p> <p>V<sub>t</sub> = 6-7 мл/кг</p>	<p>pH = 7,25 - 7,35</p> <p>pCO<sub>2</sub> = 50 – 70 мм рт. ст.</p>
Синдром аспирации мекония без легочной гипертензии	<p>PIP = 15-25 см H<sub>2</sub>O</p> <p>PEEP = 4-6 см H<sub>2</sub>O</p> <p>f = 40-60/минуту</p> <p>t<sub>insp</sub> = 0,4-0,5 с</p>	<p>pH = 7,3 - 7,4</p> <p>pO<sub>2</sub> = 60 – 80 мм рт. ст.</p> <p>pCO<sub>2</sub> = 40 – 50 мм рт. ст.</p> <p>SaO<sub>2</sub> = 92-96%</p>

	Vt = 4-6 мл/кг	
Персистирующая легочная гипертензия	PIP = 15-25 см H <sub>2</sub> O PEEP = 5-8 см H <sub>2</sub> O f = 40-60/минуту tinsp = 0,35-0,45 с Vt = 4-6 мл/кг	pH = 7,3 -7,4 pO <sub>2</sub> = 60 – 80 мм рт. ст. pCO <sub>2</sub> = 40 – 50 мм рт. ст. SaO <sub>2</sub> = 94-98%

### Приложение А3.8. Среднее артериальное давление у новорождённых в зависимости от срока гестации и постконцептуального возраста

[203]

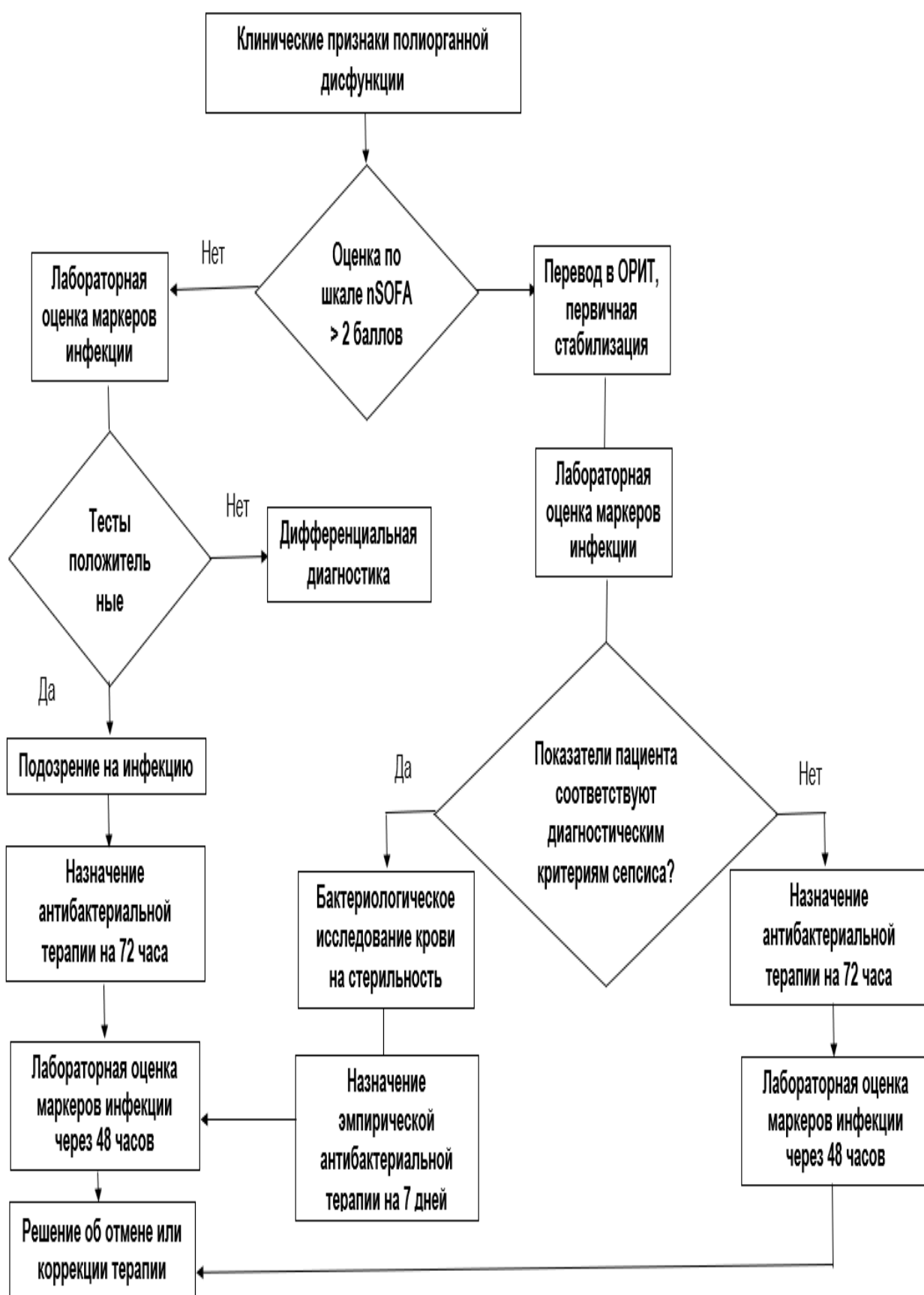
Срок гестации / Постконцептуальный возраст	0 ч	12 ч	24 ч	36 ч	48 ч	60 ч	72 ч
23 – 26 недель	24	25	26	27	28	29	30
27 – 32 недели	30	31	32	33	34	35	36
33 – 36 недель	36	37	38	39	40	41	42
37 – 43 недели	43	44	45	46	47	48	49

### Приложение А3.9. Препараты, используемые для премедикации с целью интубации трахеи

[30, 137-139]

Препарат	Доза для в/в введения	Начало действия	Продолжительность действия	Побочные эффекты
#Фентанил** (код АТХ C01CA03)	1-5 мкг/кг [30, 138]	Немедленно	30 – 60 минут	Артериальная гипотензия, апноэ, ригидность грудной клетки
Мидазолам** (код АТХ N05CD08)	0,05 – 0,1 мг/кг [138,139]	Через 1 – 5 минут	20 – 30 минут	Апноэ, артериальная гипотензия
#Рокурония бромид** (код АТХ M03AC09)	0,5 – 1,2 мг/кг [138]	1 – 2 мин.	20 – 30 минут	Умеренно выраженное высвобождение гистамина, артериальная гипертензия / гипотензия, тахикардия, аритмии, бронхоспазм

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



## **Приложение В. Информация для пациента**

Сепсис новорождённых является одним из самых тяжёлых заболеваний периода новорождённости, 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 новорождённого отмечаются признаки тяжёлого течения инфекции с вовлечением в патологический процесс самых разных систем органов, при этом чаще всего первыми симптомами сепсиса является стонущее дыхание, выраженная бледность, желтушность, серый или синюшный колорит кожи, отказ от груди и чрезмерная вялость ребёнка.

Наиболее высокий риск тяжёлого течения сепсиса характерен для недоношенных новорождённых 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 тяжёлых случаях может потребоваться проведение искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), когда в трахею ребёнка будет вставлена специальная трубка, к которой будет подключен аппарат ИВЛ.

При отсутствии проблем со стороны желудочно-кишечного тракта ребёнок 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 всё питание и витамины малыш будет получать в виде лекарственных растворов, которые будут вводиться внутривенно.

До недавнего времени риск летального исхода при развитии сепсиса новорождённых 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 учётом достижений современной неонатологии остаётся 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 серьёзное 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 ребёнку, 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!

# Приложение Г1-Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

## Приложение Г1. Шкала оценки тяжести состояния nSOFA

**Название на русском языке:** Оценки степени выраженности полиорганной дисфункции у новорождённых

**Оригинальное название:** Neonatal sequential organ failure (nSOFA)

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):**

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, № 1.

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:** оценка степени выраженности полиорганной дисфункции у новорождённых  
Содержание (шаблон)

### Шкала nSOFA

<i>Дыхательная система</i>					
Оценка	0 баллов	2 балла	4 балла	6 баллов	8 баллов
Признак	Не интубирован или интубирован, $SpO_2 / FiO_2 \geq 300$	Интубирован $SpO_2 / FiO_2 < 300$	Интубирован $SpO_2 / FiO_2 < 200$	Интубирован $SpO_2 / FiO_2 < 150$	интубирован $SpO_2 / FiO_2 < 100$
<i>Сердечно-сосудистая система</i>					
Оценка	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 баллов
Признак	Нет адренергических и дофаминэргических средств (код АТХ C01CA) или кортикостероидов системного действия (код АТХ H02)	Нет адренергических и дофаминэргических средств (код АТХ C01CA), используются кортикостероиды системного действия (код АТХ H02)	Одно адренергическое и дофаминэргическое средство (код АТХ C01CA), не используются кортикостероиды системного действия (код АТХ H02)	Два или более адренергических и дофаминэргических средств (код АТХ C01CA) или одно адренергическое и дофаминэргическое средство (код АТХ C01CA) + кортикостероиды системного действия (код АТХ H02)	Два или более адренергических и дофаминэргических средств (код АТХ C01CA) и кортикостероиды системного действия (код АТХ H02)
<i>Система крови</i>					
Оценка	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	
Признак	Тромбоциты $\geq 150 \times 10^9 / л$	Тромбоциты 100–149 $\times 10^9 / л$	Тромбоциты $< 100 \times 10^9 / л$	Тромбоциты $< 50 \times 10^9 / л$	

1. Оценка по шкале nSOFA у новорождённых, находящихся в ОРИТ, производится ежедневно

2. Оценка осуществляется путём суммирования оценок трёх систем органов (дыхательная, сердечно-сосудистая системы и система крови).

3. Для оценки каждой из систем выбирается самый худший показатель, имевший место в течение суток.

**Интерпретация:** С увеличением оценки вероятность неблагоприятного течения и летального исхода возрастает.

## Приложение Г2. Шкала оценки тяжести полиорганной дисфункции у новорожденных с низкой массой тела при рождении

**Название на русском языке:** Оценки степени выраженности полиорганной дисфункции у новорождённых с низкой массой тела при рождении

**Оригинальное название:** Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD)

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):** Janota J, Stranák Z, Statečná B, Dohnalová A, Sípek A, Simák J. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system. Shock. 2001 May;15(5):348-52.

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:** оценка степени выраженности полиорганной дисфункции у новорождённых  
Содержание (шаблон)

**Шкала NEOMOD**

Система органов	Характеристика	Оценка
Центральная нервная система	Кровоизлияние в вещество головного мозга, развитие гидроцефалии, лейкомаляция или атрофия	2
	Кровоизлияние в один или оба боковых желудочка	1
	Только субэпендимальное кровоизлияние	0
Система гемостаза	Количество тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$	2
	Количество тромбоцитов равно $30-100 \times 10^9/\text{л}$	1
	Количество тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$	0
Дыхательная система	Искусственная вентиляция легких	2
	Необходимо поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях или $\text{FiO}_2$ более 0,21 (для поддержания сатурации 88-95%)	1
	Самостоятельное дыхание без респираторной поддержки	0
Желудочно-кишечный тракт	Признаки некротически-язвенного энтероколита или перфорации кишки	2
	Полное парентеральное питание	1
	Энтеральное кормление или сочетание энтерального и парентерального питания	0
Сердечно-сосудистая система	Сохраняющаяся артериальная гипотензия, несмотря на проводимую медикаментозную терапию	2
	Нормализация артериального давления на фоне инотропной поддержки	1
	Показатели артериального давления в пределах нормальных значений	0
Мочевыделительная система	Диурез менее 0,2 мл/кг/час, перитонеальный диализ, гемодиализ или гемосорбция	2
	Диурез 0,2-1,0 мл/кг/час	1
	Диурез более 1,0 мл/кг/час	0
Кислотно-основное состояние	Дефицит оснований более 15 мэкв/л	2
	Дефицит оснований в пределах 7-15 мэкв/л	1



	Дефицит оснований менее 7 мэкв/л	0
--	----------------------------------	---

**Интерпретация:** С увеличением оценки вероятность неблагоприятного течения и летального исхода возрастает.

### Приложение Г3. Модифицированная шкала оценки тяжести полиорганной дисфункции у новорожденных

**Название на русском языке:** Оценки степени выраженности полиорганной дисфункции у новорождённых

**Оригинальное название:** Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score (NEOMOD)

**Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):** Cetinkaya M., Köksal N., Özkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. Am J Crit Care. 2012 Sep;21(5):328-37.

**Тип:** шкала оценки

**Назначение:** оценка степени выраженности полиорганной дисфункции у новорождённых

Содержание (шаблон)

#### Шкала NEOMOD

Система органов	Характеристика	Оценка
Центральная нервная система	Интрапаренхиматозная кровь, гидроцефалия, лейкомаляция, церебральная атрофия	2
	Интравентрикулярные кровоизлияния	1
	Нет кровоизлияний или субэпендимальные кровоизлияния зародышевого матрикса	0
Система гемостаза	Количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$ Количество лейкоцитов $< 3,0 \times 10^9/\text{л}$	2
	Количество тромбоцитов $30 - 100 \times 10^9/\text{л}$ Количество лейкоцитов $3,0 - 5,0 \times 10^9/\text{л}$	1
	Количество тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$ Количество лейкоцитов $> 5,0 \times 10^9/\text{л}$	0
Дыхательная система	Искусственная вентиляция легких	2
	Необходимо поддержание постоянного положительного давления в дыхательных путях или $\text{FiO}_2$ более 0,21 (для поддержания сатурации 88-95%)	1
	Самостоятельное дыхание без респираторной поддержки	0
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия, несмотря на фармакологическую поддержку ЧСС $> 180$ или $< 100/\text{минуту}$	2
	Нормализация артериального давления на фоне инотропной поддержки	1
	Показатели артериального давления в пределах нормальных значений ЧСС $180 - 100/\text{минуту}$	0
Мочевыделительная система	Диурез менее $0,2 \text{ мл/кг/час}$ , Концентрация креатинина более $2 \text{ мг/дл}$	2
	Диурез $0,2-1,0 \text{ мл/кг/час}$ Концентрация креатинина $1 - 2 \text{ мг/дл}$	1
	Диурез более $1,0 \text{ мл/кг/час}$ Концентрация креатинина менее $1 \text{ мг/дл}$	0
Желудочно-кишечный	Признаки некротически-язвенного энтероколита или	2

тракт	перфорации кишки Концентрация общего билирубина > 102,6 мкмоль/л Активность АЛАТ в 2 и более раз выше нормы	
	Полное парентеральное питание Концентрация общего билирубина 68,4 - 102,6 мкмоль/л Активность АЛАТ менее чем в 2 раза выше нормы	1
	Энтеральное кормление Концентрация общего билирубина < 68,4 мкмоль/л Активность АЛАТ в пределах нормальных значений	0
Кислотно-основное состояние	Дефицит оснований более 15 мэкв/л	2
	Дефицит оснований в пределах 7-15 мэкв/л	1
	Дефицит оснований менее 7 мэкв/л	0
Система микроциркуляции	Генерализованные отеки Концентрация альбумина < 25 г/л	2
	Подкожные отеки Концентрация альбумина 25-30 г/л	1
	Отеков нет Концентрация альбумина > 39 г/л	0

**Интерпретация:** С увеличением оценки вероятность неблагоприятного течения и летального исхода возрастает.