

## APJ 0260.

**СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К  
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАННЕГО  
НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА У  
НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ  
ДЕТЕЙ**

Адилова А. И.<sup>1</sup>, Полухова А. А.<sup>1,2</sup>, Панахова Н. Ф.<sup>1</sup>, Эфендиева М.<sup>3,2</sup>, Меджидова С.<sup>3,2</sup>

1. Азербайджанский Медицинский Университет, Кафедра Детских болезней II
2. НИИ Педиатрии имени К. Фараджевой

**Аннотация.** Несмотря на достижения последних лет в области реаниматологии сепсис остается ведущей причиной заболеваемости и смертности среди новорожденных детей. В статье обсуждаются литературные данные последних лет, посвященные диагностике и лечению раннего неонатального сепсиса. Представленные результаты исследования показывают, что широкое применение современных методов обследования и лечения в неонатальной практике может открыть новые возможности для своевременной диагностики и патогенетической терапии раннего неонатального сепсиса у новорождённых.

**Ключевые слова:** новорожденные дети, ранний неонатальный сепсис, антибактериальная терапия

**Введение**

Поиски лечения и диагностики раннего неонатального сепсиса у новорожденных детей продолжает развиваться в практике по всему миру. Неонатальный сепсис является серьезной проблемой мирового здравоохранения и основной причиной заболеваемости и смертности новорожденных детей. Ежегодно во

всем мире 18% новорожденных умирают из-за сепсиса в течение первого месяца жизни, большинство из которых происходит в течение первой недели [1,2]. Однако, даже у тех, кто выживает, могут развиваться опасные для жизни осложнения. Сепсис в течение трех дней (72ч) после рождения определяется как ранний сепсис (РНС), который трудно диагностировать на ранней стадии [3,4]. Учитывая снижение заболеваемости за последние несколько десятилетий, важно найти баланс между сокращением использования диагностических тестов и продолжением выявления пораженных пациентов.

Ранний неонатальный сепсис обычно возникает из-за микроорганизмов, приобретенных интранатально. У большинства младенцев симптомы проявляются в течение 6 часов после рождения [4,5,6].

Неонатальный сепсис встречается у 0,5-8,0/1000 новорожденных. В группу риска входят:

- Дети с низкой массой тела при рождении;
- Младенцы с угнетенной функцией при рождении, что проявляется низкой оценкой по шкале Апгар;
- Младенцы с материнскими перинатальными факторами риска (например, низкий социально-экономический статус, преждевременный разрыв плодных оболочек, зловонные и грязные околоплодные воды);
- Мужской пол.

Факторы риска развития раннего сепсиса.

Факторы риска обратно пропорциональны гестационному возрасту, при этом самые высокие

показатели наблюдаются среди младенцев, рожденных между 22 и 28 неделями беременности (18,5/1000 живорождений), а самые низкие-среди тех, кто родился в срок (0,5/1000 живорожденный) [2,3,4]. Другие факторы, связанные с повышенным риском раннего сепсиса, отражают лежащий в основе патогенез, который включает восхождение микробов, колонизирующих мочеполовой тракт матери, внутриматочное пространство до и, или во время родов. Колонизация матери стрептококком группы В, ранний разрыв околоплодных оболочек и внутриамниотическая инфекция (т.е. хориоамнионит) связаны с повышенным риском развития раннего сепсиса [4,5]. Более того внутриамниотическая инфекция может спровоцировать преждевременный разрыв плодных оболочек - оба этих фактора связаны с инфицированием стрептококком группы В.

Диагностика внутриамниотической инфекции сложна и может быть окончательно установлена только с помощью посева амниотической жидкости. Тем не менее клинический диагноз - хориоамнионит считается абсолютным показанием для эмпирического назначения антибиотиков [7,8,9,13].

В последние годы были предложены и другие методы выявления сепсиса. Один из этих методов является «калькулятор риска неонатального сепсиса», использование которого может снизить развитие сепсиса, уменьшить частоту госпитализаций и назначение эмпирической антибиотикотерапии.

Калькулятор раннего сепсиса Kaise Permanuete - это метод, предназначенный для улучшения

отбора новорожденных с подозрением на ранний сепсис для получения эмпирической антибактериальной терапии [15,16]. Этот многомерный метод оценки риска использует предполагаемую частоту раннего сепсиса в конкретном медицинском учреждении, гестационный возраст, гипертермию матери во время беременности, преждевременной разрыв плодных оболочек, инфицирование матери стрептококком группы В и др. микроорганизмы. И тип интранатальных антибиотиков для предотвращения риска раннего сепсиса. Этот риск определяется на основе клинического состояния новорожденного. На основе общего риска раннего сепсиса рекомендуется клинический мониторинг, лабораторная оценка и назначение антибиотиков [9,10,11,13].

Метаанализ шести высококачественных нерандомизированных контролируемых испытаний, включающих 172385 новорожденных провел оценку диагностической значимости калькулятора сепсиса по сравнению со стандартным подходом протоколов и руководств для лечения сепсиса с ранним началом [10,11,12].

Действующие рекомендации Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) разделяют изолированную интранатальную лихорадку и хориоамнионит как отдельные факторы риска развития РНС [14,15,17].

Последние руководства Американской академии педиатрии (AAP) и NICE предоставляют обновленные рекомендации по подходу к младенцам из группы риска, особенно к тем, кто имеет стабильное состояние [14,18].

Важно отметить, что руководства AAP выделяют младенцев с гестационным возрастом 35 недель, в то время как руководства NICE рассматривают все гестационные возрасты одновременно, но определяют преждевременные роды до 37 недель беременности как «красный флаг». Предыдущие руководства по сепсису рекомендовали проводить посев крови с дополнительными лабораторными исследованиями и начинать антибактериальную терапию на основе перинатальных факторов риска независимо от клинического состояния младенца на момент рождения [14,15,23].

Поскольку последствия раннего воздействия антибиотиков с потенциально неблагоприятными последствиями все больше признаются [3], эти обновленные руководства пытаются удовлетворить потребность в альтернативных методах оценки.

Основными целями руководств AAP и NICE являются точное выявление инфицированных новорожденных и минимизация использования антибиотиков у неинфицированных.

Рекомендации NICE используют «красные флажки» как факторы риска и клинические индикаторы для определения того, какие новорожденные нуждаются в оценке и лечении сепсиса [14,15].

У новорожденных с одним «красным флажком» или двумя или более «некрасными» факторами риска рекомендуется начинать антибиотикотерапию как можно скорее (после взятия крови на посев). У новорожденного без «красных флажков» и только с одним фактором риска или клиническим индикатором следует использовать клиническую оценку. Если

новорожденному не проводится лечение, то рекомендуется наблюдение в течение 12 часов с использованием системы раннего оповещения.

### **Диагностика раннего неонатального сепсиса**

В целом диагностика раннего неонатального сепсиса является сложной, так как существует значительное совпадение между клиническими признаками сепсиса и транзиторными переходными состояниями, наблюдаемыми у младенцев после родов. Более того, бактериемия может возникать у новорожденных без каких-либо клинических признаков или симптомов. В настоящее время выделение микроорганизма из стерильно полученной культуры крови является золотым стандартом для подтверждения диагноза неонатального сепсиса. В 2018 году Комитет Американской академии и педиатрии по плодам и новорожденным и Комитет по инфекционным заболеваниям пришли к выводу, что для оптимального выявления патогенов требуется не менее 1 мл крови. Малые объемы образцов крови для бактериологического исследования являются низко чувствительными [19,20,21,23].

Показатели крови, такие как отношение количества незрелых форм к общему количеству нейтрофилов - нейтрофильный индекс (НИ), С-реактивный белок, интерлейкин-6 (ИЛ-6) или хемокин-8 (ИЛ-8) и прокальцитонин, имеют ограниченное клиническое применение. Некоторую диагностическую ценность имеют антигены на поверхности циркулирующих клеток, такие как

растворимые СД14, СД 64 и HLA-DK [24,25].

Однако еще предстоит разработать способы оптимальной диагностики, и поиски в этой области продолжаются, включая применение системных биологических маркеров [25].

Положительная культура крови. В Великобритании около 50% всех культур крови, полученных в неонатальном периоде, были взяты в день рождения, но только 0,85% из них были положительными [19,20]. Таким образом, большинство посевов крови у новорожденных отрицательные, и в этом случае диагностика сепсиса происходит при оценке факторов риска и клинических признаков раннего неонатального сепсиса (РНС). Некоторые авторы проанализировали при лабораторном исследовании диапазон объемов крови, содержащих определенные концентрации бактерий, введенных в педиатрические флаконы для культивирования крови. Исследователи пришли к выводу, что культуры крови объемом 1,0 мл обладают хорошей чувствительностью, даже когда у детей очень низкий уровень бактериемии, а объемов крови до 0,5 мл может быть достаточным для выявления средней и высокой степени бактериемии [20].

Существуют рекомендации, согласно которым необходимо исследовать по крайней мере две культуры (аэробную и анаэробную) до введения антибиотиков, но нет таких данных для неонатального периода; в рутинной практике перед началом АБТ выполняют посев на одной среде для аэробной культуры крови.

Среди стрептококков группы В и *E. coli* около 96-100% демонстрируют положительный результат к 36ч [4], тогда как коагуляцонегативные

стафилококки могут высеваться до 48ч. Антенатально проводимая антибактериальная терапия (АБТ), по-видимому, не задерживает time to positivity (ТТР0 [21]. Определение ТТР помогает при клинической интерпретации результатов посева крови и является причиной, по которой основные рекомендации предлагают прекратить применение антибиотиков, если результаты посева отрицательные через 36-48 ч [21].

Современные молекулярные методы потенциально могут представлять более быстрые, чувствительные и специфические способы идентификации бактерий. Эти методы включают традиционные полимеразные цепные реакции (ПЦР), предназначенные для обычных и специфических возбудителей. Они являются информативными дополнительными тестами, но пока не могут заменить культуральный метод при диагностике сепсиса у новорожденных [24,25].

В отличие от низкого прогностического значения положительного результата, прогностическая ценность отрицательных результатов некоторых воспалительных маркеров, таких как СРБ и ПКТ, особенно в сочетании с ИЛ, достаточно высока [22,24,25]. Современные данные показывают, что ПКТ может иметь высокую отрицательную прогностическую ценность для тяжелых, инвазивных бактериальных инфекций у новорожденных [25]. Некоторые интервенционные исследования высокого качества показывают преимущества стратегии определения длительности антибактериальной терапии под контролем биомаркеров при неонатальном (раннем или позднем)

сепсисе по сравнению со стандартными протоколами [25].

Один из потенциальных недостатков данных стратегий назначения и отмены антибактериальной терапии это отсутствие консенсуса о том, какие значения СРБ можно интерпретировать как приемлемые. После реализации протоколов NICE, где рекомендовано измерять уровень СРБ через 18-24ч после начала АБТ, одно исследование показало, что это приводит к большему количеству исследований и большей продолжительности АБТ [14,15]. В то же время недавно большое рандомизированное исследование показало, что принятие решений в соответствии с уровнем ПКТ сопровождается сокращением продолжительности АБТ у новорожденных с подозрением на РНС. При оценке ПКТ в течение первых 72ч жизни клиницисты могут спутать толкование значения ПКТ в диагностике РНС. СРБ, ПКТ является эффективным дополнительным маркером для исключения РНС, если учитываются возрастные значения.

Иммунологические факторы риска неонатального сепсиса

О фазах сепсиса у недоношенных новорожденных известно мало, но считается, что гестационный и постнатальный возраст - важные факторы, влияющие на иммунные реакции во время критического окна иммунной адаптации. В этом окне патоген-ассоциированные молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMP – damage-associated molecular patterns), являются мощными индукторами воспаления и могут формировать иммунные реакции в раннем возрасте. Стимуляция паттерн-распознающих

рецепторов (PRR) в крови недоношенных новорожденных с помощью экзогенных PAMP (pathogen-associated molecular patterns) индуцирует Т-хелперные (Th) и противовоспалительные механизмы с ослаблением Th1 про воспалительные цитокины [26].

Врожденный иммунитет у новорожденных часто упоминается как «нарушенный», «неполноценный» или «незрелый».

Для поддержания толерантности к материнским антигенам и во избежание преждевременных родов, вызванных воспалением, иммунный ответ у новорожденных, как правило представлен Th-2 и Th17-клетками. Кроме того, снижаются комплемент опосредованная /фагоцитарная активность. Абсолютное количество нейтрофилов и их функции, а также изменение фенотипа и функций профессиональных антиген-презентирующих клеток (APCs) в ответ на большинство агонистов толл - подобных рецепторов (TLRA) [26,27].

Кроме того, плазма новорожденных содержит высокие концентрации аденозина, простагландинов, плацентарных гормонов, таких как кортизол, эстрадиол и прогестерон, которые подавляют выработку цитокинов Th1. Также, аденозин может способствовать нарушению реакции нейтрофилов путем ингибирования молекул нейтрофил-эндотелиальной адгезии [24,25,26,27].

Напротив, высокие перинатальные уровни цитокинов, такие как фактор ингибирования миграции (MIF) и d-допахром таутомераза (DDT, также известная как MIF-2), противодействует регуляции активности аденозина и простагландина E2 и вместе с

интерлейкином-18 дополнительно формируют иммунный ответ в начале жизни. Взятые вместе, они строго регулируют жесткий баланс про- и противовоспалительных медиаторов у новорожденных, формируя врожденный иммунный ответ в раннем возрасте.

Антибактериальная терапия при подозрении и при установленном диагнозе «ранний неонатальный сепсис».

Наиболее часто выявляемыми возбудителями, ответственными за развитие раннего сепсиса новорожденных, являются СГВ (стрептококков группы В) и *Escherichia Coli*. В качестве стартовой схемы антибактериальной терапии обычно используется комбинация ампициллина с аминогликозидами (как правило, гентамицином). Подобная комбинация лекарственных средств обладает синергичным действием в отношении СГВ и *Listeria monocytogenes*. Обоснованную альтернативу аминогликозидам составляют цефалоспорины III поколения (например, цефотаксим). В то же время в нескольких исследованиях установлено быстрое развитие резистентности микроорганизмов к проводимой терапии при рутинном использовании цефотаксима для лечения РНС (ранний неонатальный сепсис), кроме того, длительное применение цефалоспоринов III поколения представляет собой фактор риска в отношении развития инвазивных форм кандидозов.

Вследствие того, что, цефалоспорины хорошо переходят в спинномозговую жидкость, назначение цефотаксима новорожденным должно быть ограничено случаями менингита,

вызванного грамотрицательными микроорганизмами.

Использование цефтриаксона у новорожденных противопоказано вследствие высокого связывания с белками плазмы, что может приводить к конкурентному вытеснению связанного с белком билирубина и, следовательно, увеличивать риск тяжелой гипербилирубинемии и ядерной желтухи.

Длительность лечения бактериемии без идентификации какого-либо очага инфекции обычно составляет 10 суток. Неосложненные формы менингита, связанные с инфицированием СГВ требуют лечения в течение не менее чем 14 сут [14,18,22,28]. Другие формы инфекционного заболевания, вызванного СГВ (например, энцефалит, остеомиелит, эндокардит), требуют еще более длительного лечения. Менингит, вызванный грамотрицательной флорой, необходимо лечить в течение 21 или 14 суток после получения отрицательного результата бактериологического исследования; в отдельных случаях и более длительное время.

Лечение менингита, вызванного грамотрицательной микрофлорой, должно включать применение цефотаксима в комбинации с аминогликозидами до тех пор, пока результаты на чувствительность микроорганизмов к отдельным антибиотикам не станут известны [18,28].

Вопрос о длительности антибактериальной терапии у новорожденных с отрицательными результатами исследования культуры крови остается предметом дискуссий.

Большое количество женщин получают антимикробные препараты уже во время родов с профилактической целью-

предупредить инфекционные процессы, вызванные СГВ, либо с лечебной целью при преждевременном дородовом вскрытии плодных оболочек или подозрении на хориоамнионит. В таких ситуациях культура крови ребенка, взятой вскоре после рождения, может оказаться стерильной (т.е. результат может быть ложно отрицательным).

При решении вопроса продолжительности антибактериальной терапии у новорожденного с отрицательными результатами исследования культуры крови необходимо соотносить, с одной стороны, клинические преимущества от проводимого лечения, а с другой – потенциальные риски, связанные с длительным использованием антибактериальных препаратов.

Иммуномодуляторы для профилактики и терапии РНС (прошлые, настоящие и будущие).

У недоношенных новорожденных до 32 недель гестации низкий уровень пассивно приобретенных антител и недостаточный синтез иммуноглобулинов (Ig), который не начинается до 24 недели жизни.

Учитывая эти биологические особенности и снижение уровня Ig при тяжелом сепсисе, некоторые клинические исследования рекомендуют применение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) для профилактики и лечения неонатального сепсиса.

Глутамин эндогенный – незаменимая аминокислота, синтез которой снижается в условиях метаболического стресса.

Глутамин содержится в материнском молоке, но его содержание в искусственных смесях намного ниже, и обычно его не добавляют в растворы

для парентерального питания новорожденных. Несмотря на его потенциальную роль при метаболическом стрессе, многие исследования (n=2877 ОНМТ) не показали какого-либо влияния профилактического приема глутамина на смертность или основные заболевания новорожденных. Пока неизвестно, полезно ли применение глутамина в терапии тяжелых состояний у новорожденных, в частности, при НЭК [27].

Пентоксифиллин (ПФ) – неспецифический ингибитор фосфодиэстеразы, обладающий иммуномодулирующими свойствами. Он может быть эффективным у недоношенных новорожденных с сепсисом и НЭК. Эффекты ПФ выражены в иммунных клетках новорожденных больше, чем у взрослых, что способствует подавлению провоспалительных цитокинов в большей степени, чем противовоспалительных. Эти данные подтверждают клинический эффект у новорожденных. В настоящее время проводится рандомизированное, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с когортой 900 глубоко-недоношенных детей с поздним неонатальным сепсисом или НЭК, которые оценивает влияние ПФ на исходы без инвалидности (Австралийский-Новозеландский реестр клинических испытаний) [27].

Инфузия внутривенного иммуноглобулина (IV Ig) обосновывается на том, что она может обеспечить типоспецифические антитела, тем самым улучшая опсонизацию и фагоцитоз бактериальных организмов и усиливая активацию комплемента и хемотаксис

неонатальных нейтрофилов. Инфузия внутривенного иммуноглобулина использовалась как возможная терапия неонатального сепсиса, но в настоящее время данные не поддерживают её рутинное использование для этой цели. Основные трудности с терапией IV Ig следующие [29]:

- Эффект был временным;
- Клинически доступные растворы внутривенных иммуноглобулинов не содержат типоспецифических антител;
- Могут возникнуть побочные эффекты, связанные с инфузией любого продукта крови.

Кроме того, проблемы, связанные с дозой инфузии IV Ig, ограничивают его полезность для новорожденных. Исследования не продемонстрировали улучшения результатов для новорожденных с сепсисом, которые получают терапию IV Ig.

### **Переливание гранулоцитов**

Гранулоциты у доношенных и недоношенных новорожденных имеют количественные и качественные различия по сравнению с таковыми у взрослых, что может повышать риск развития бактериальных инфекций у новорожденных.

Применение гранулоцитов у детей с сепсисом может потенциально улучшить качество и количество нейтрофилов, что приведет к улучшению результатов. Тем не менее никаких существенных различий показателей смертности не обнаружено у детей с сепсисом и нейтропенией, которым переливали гранулоциты по сравнению с плацебо. Также сообщалось о потенциально опасных побочных эффектах, о перезагрузке жидкостью, передаче инфекции, связанной с компонентами крови, реакция «трансплантат против

хозяина», легочные осложнения вторичные к агрегации лейкоцитов и секвестрации, и сенсбилизации к донорским эритроцитам и лейкоцитам [29,30].

Таким образом, переливание гранулоцитов не может быть рекомендовано из-за недостаточности доказательств безопасности и эффективности у недоношенных детей.

### **Заключение.**

Таким образом, анализ факторов риска, ранней диагностики, в том числе, с использованием эффективных маркеров воспаления и внедрением их в клиническую практику дает право для своевременного назначения антибактериальной терапии и обоснованного его прекращения.

### **Литература**

1. C. Fleischmann et al.: Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. ArchDisChild (2021) 19 June 106(8): 745-752.
2. Тенденции встречаемости неонатального сепсиса Lvrach.ru 7 11.05.2022
3. Brady M.T., Polin R.A.: Prevention and management of infants with suspected or proven neonatal sepsis. Pediatrics 132 : 166-8, 2013.
4. Puopolo K.M, Lynfield R, Cummings J.J., et al: Management of infants at risk for group B streptococcal disease, Pediatrics 144(2): e 20191881, 2019
5. Adatara P., Afaya A., Salia SM., Afaya RA., Konlan KD и др. Факторы риска, связанные с неонатальным сепсисом: исследование случая в специализированной больнице в Гане. Scientific World Journal. 2019;

- 2019: 9669051. Doi: 10.1155/2019/9369051.
6. Wynn J.L.:Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28: 135-40.
  7. Villamor-Martinez E , Lubach G.A., Rahim O.M., Degraeuwe P, Zimmermann L.J., Kramer B.W. и др. Association of Histological and Clinical Chorioamnionitis With Neonatal Sepsis Among Preterm Infants: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Immunol*. 2020;11:972. Published 2020 Jun 5. doi:10.3389/fimmu.2020.00972
  8. Committee Opinion No. 712: Intrapartum Management of Intraamniotic Infection. *Obstet Gynecol* 2017; 130: e 95-101.
  9. Randis T.M. Rice M.M., Myatt L, et al.: Incidence of early-onset sepsis in infants born to women with clinical chorioamnionitis.*J.Perinatal Med* 2018; 46:926-33
  10. Ахтен Н.Б., Клингенберг К., Бениц В.Э., Штокер М., Шлапбах Л.Дж., Джаннони Э. и др.-Связь использования калькулятора раннего неонатального сепсиса с сокращением антибиотикотерапии и безопасностью: систематический обзор и метаанализ. *JAMA Pediatr*, 173 (2019), стр. 1032-1040.
  11. Агай З.Х.-Калькулятор неонатального сепсиса у новорожденных и антибактериальная терапия. *JAMA Pediatr*, 174 (2020), стр. 507-508.
  12. Раджбхандари С., Гамма Эф Ла.- Калькулятор раннего сепсиса -риск задержки лечения. *JAMA Pediatr*, 171 (2017), стр. 1015. 1.
  13. Caffrey EO, Prentice P.:NICE clinical guideline: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. Клинические рекомендации NICE: антибиотики для профилактики и лечения ранних неонатальных инфекций. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014;99(3):98-100. doi:10.1136/archdischild-2013-304629
  14. Paul S.P., Khatkhat H, Kini P.K., et al.:NICE guideline review: neonatal infection: antibiotics for prevention and treatment (NG195).
  15. Goel N., Shrestha S., Smith R., et al. :Screening for early onset neonatal sepsis: NICE guidance-based practice versus projected application of the Kaiser Permanente sepsis risk calculator in the UK population.*Arch.DisChild Fetal Neonatal Ed* 2020; 105,7 118-22.
  16. Achten N.B., Dorigo-Zetsma J.W., van der Linden P.D. et al.:Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. *Eur J Pediatr*. 2018 May;177(5):741-746
  17. Akangire G, Simpson E, Weiner J, et al.:Implementation of the Neonatal Sepsis Calculator in Early-Onset Sepsis and Maternal Chorioamnionitis. *Adv Neonatal Care*. 2020 Feb;20(1):25-32.
  18. Puopolo K.M., Benitz W.E., Zaoutis T.E., et al.:Management of Neonates Born at  $\geq 35$  0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis.*Pediatrics* 2018; 142(6)
  19. Yaacobi N.,Bar-Meir M.,Shchors I. et al.:A prospective controlled trial of the optimal volume for neonatal blood cultures.*PediatrInfect Dis J*2015;34:351-4
  20. Woodford E.C., Dhudasia M.B., Puopolo K.M., et al.:Neonatal blood culture inoculant volume: feasibility and challenges. *Pediatr Res* 2021;90: 1086-92.

21. Kuzniewicz M.W., Mukhopadhyay S., Lis S. et al.: Time to positivity of neonatal blood cultures for early-onset sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:634-40.
22. Полин Р.А. Комитет по плоду и новорожденным. Ведение новорожденных с предполагаемым ими подтвержденным ранним бактериальным сепси-сом. *Педиатрия* 20212; 129: 1006-15
23. Morris R., Jones S., Banerjee S., et al.: Comparison of the management recommendations of the Kaiser Permanente neonatal early-onset sepsis risk calculator (SRC) with NICE guideline CG149 in infants  $\geq 34$  weeks' gestation who developed early-onset sepsis *ArchDisChild Fetal Neonatal Ed.* 2020 Nov;105(6):581-586.
24. Mehmet Erceylan, Emel Ataoğlu, Derya Büyükkayhan, Murat Elevi-Diagnostic Value of Serum Procalcitonin and C-reactive Protein Levels in Neonatal Sepsis. *Haydar Paşa Numune Medikal Journal* DOI: 10. 14744/hhhj. 2021;61(4): 392-396.
25. А.В.Радыгина, Л.В.Мочалова.- Биологические маркеры сепсиса. Независимый журнал микробиологических исследований (журнал MIR) Том 10, Выпуск 1 2023-10-1-40-90 RUSO-VID.
26. Хаертынов Х.С., Анохин В.А, Бойчук С.В., Ризванов А.А.-Причины иммуносупрессии в развитии неонатального сепсиса. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 6, 2014, 44-51
27. Шуллер С.С., Крамер Б.В., и др.- Иммуномодуляторы для профилактики и терапии сепсиса: прошлое, настоящее и будущее. *Неонатология*, 2018; 6: 199, doi: 10.3389
28. Steven Kwasi Korang, Sanam Safi, Chiara Nava et al.: Antibiotic regimens for early-onset neonatal Sepsis: Cochrane Library, Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 17; 2021 (5).
29. The INIS Collaborative Treatment of Group Neonatal Sepsis with intravenous Immune Globulin. *The New England Journal of Medicine*, September 29, 2011; 365: 1201-1211
30. Kosmas Sarafidis. Special issue "Recent Advances in Neonatal Sepsis" *J Clin Med.* 2023 Feb 9; 12(4): 1385.