

Е.В. Шестак^{1, 2}, О.Л. Ксенофонтова^{1, 2}, О.П. Ковтун², В.Ю. Старков^{1, 2}¹ Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Российская Федерация² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Протокол наблюдения, обследования и антибактериальной терапии новорожденных с подозреваемой и/или подтвержденной неонатальной инфекцией

Автор, ответственный за переписку:

Шестак Евгений Вячеславович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории Екатеринбургского клинического перинатального центра, ассистент кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета, руководитель молодежной научной лаборатории Уральского государственного медицинского университета Минздрава России

Адрес: 620066, Екатеринбург, ул. Коммунальная, 3, тел.: +7 (343) 374-51-27, e-mail: shestakev@yandex.ru

Статья поступила: 20.10.2023, принята к печати: 16.06.2024

Обоснование. Одной из причин ранней неонатальной смерти в России и мире является инфекция. В течение последних лет в нашей стране инфекционный диагноз в 16–25% случаев являлся основным среди новорожденных, умерших в первые 168 ч жизни. По данным популяционных исследований разных стран, совокупная заболеваемость неонатальным сепсисом составляет 22 случая на 1000 живорожденных детей, а смертность — от 11 до 19%. Своевременная диагностика и назначение этиотропного лечения, в большинстве случаев антибактериальной терапии (АБТ), имеют решающее значение в исходе неонатальной инфекции. Однако в Российской Федерации, как и в большинстве других стран, отсутствуют единые протоколы и клинические рекомендации по данному вопросу. Таким образом, единственным решением данной проблемы является создание локальных протоколов, основанных на современной доказательной базе и в то же время соответствующих микробной флоре и материально-техническим возможностям конкретной медицинской организации. В статье представлен локальный протокол Екатеринбургского клинического перинатального центра (ЕКПЦ) «Протокол наблюдения, обследования и АБТ новорожденных с подозреваемой и/или подтвержденной неонатальной инфекцией», разработанный сотрудниками ЕКПЦ с учетом международных согласительных документов, данных рандомизированных клинических исследований и метаанализов, а также специфик перинатального центра.

Ключевые слова: новорожденный, врожденная инфекция, антибактериальная терапия, протокол, ранний неонатальный сепсис

Для цитирования: Шестак Е.В., Ксенофонтова О.Л., Ковтун О.П., Старков В.Ю. Протокол наблюдения, обследования и антибактериальной терапии новорожденных с подозреваемой и/или подтвержденной неонатальной инфекцией. *Российский педиатрический журнал*. 2024;5(2):94–106. doi: <https://doi.org/10.15690/rpj.v5i2.2756>

ОБОСНОВАНИЕ

Основными задачами перинатологии как науки являются сохранение беременности с минимальным числом осложнений, обеспечение оптимального родоразрешения и ведение новорожденного в течение раннего неонатального периода [1]. Несмотря на достижения современной медицины, на протяжении многих лет ведущей причиной, осложняющей течение перинатального периода, остается инфекция в широком понимании этого понятия. Как показывают популяционные исследования, до 50% случаев мертворождения в странах с низким и средним уровнем доходов и 10–25% в странах с высоким доходом ассоциированы с материнской системной и интраамниотической инфекцией [2–4]. Более того, интраамниотическое инфекционное воспаление среди других причин является наиболее доказанным фактором преждевременного разрыва плодных оболочек и преждевременных родов [5, 6].

Важно отметить, что инфекция остается одной из причин ранней неонатальной смерти в России и мире [7–9]. Так, в течение последних лет в нашей стране именно инфекционный диагноз в 16–25% случаев являлся основным среди новорожденных, умерших в первые 168 ч жизни [10, 11]. Общая эпидемиология неонатальной инфекции неизвестна, так как методы регистрации сильно зависят от определения случая инфекции, однако систематический обзор популяционных исследований разных стран показал, что совокупная заболеваемость неонатальным сепсисом составила 22 случая на 1000 живорожденных детей, а смертность — от 11 до 19% [12].

Неонатальная инфекция определяется наличием клинических, лабораторных и инструментальных признаков инфекционного процесса до 28 сут жизни ребенка, однако единое определение в настоящее время отсутствует [13].

Понятие ранней неонатальной инфекции обычно определяется проявлением симптомов в первые 72 ч

жизни [14], однако отдельные заболевания, например менингит или остеомиелит, а также заболевания, вызванные некоторыми бактериальными агентами, в том числе и *Streptococcus agalactiae* или гемолитический стрептококк группы В (GBS), могут манифестировать до 7 сут жизни [15]. Позднюю же неонатальную инфекцию принято характеризовать развитием симптомов у ребенка после 72 ч жизни, за исключением перечисленных выше случаев [16].

В широком смысле ранние неонатальные инфекции или инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода, в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) включают в себя отдельные нозологии: врожденные вирусные инфекции (P35), бактериальный сепсис новорожденного (P36), врожденную пневмонию (P23), другие врожденные инфекционные и паразитарные болезни (P37), другие инфекции, специфичные для перинатального периода (P39), неуточненный менингит, классифицируемый в различных рубриках в зависимости от возбудителя (A32, A87, G00–G03, B00, B37, B38 и др.), инфекционные поражения кожи и слизистых оболочек, например омфалит (P38), и др.

Своевременная диагностика и назначение этиотропного лечения, в большинстве случаев антибактериальной терапии (АБТ), имеют решающее значение в исходе неонатальной инфекции. Однако в Российской Федерации, как и в большинстве других стран, отсутствуют единые протоколы и клинические рекомендации по данному вопросу. Основными причинами, ограничивающими разработку единого подхода к терапии неонатальной инфекции, являются разный уровень материальной оснащенности родовспомогательных учреждений и перинатальных центров относительно возможностей лабораторной и инструментальной диагностики, а также различный локальный бактериологический фон стационаров. В свою очередь, стандартизация процессов диагностики и терапии инфекции является обязательным условием оказания качественной и безопасной медицинской помощи новорожденному ребенку, а также обеспечивает преемственность терапевтической стратегии при переводе ребенка из отделения в отделение, например из физиологического неонатального отделения (НО) в отделение реанимации и интенсивной

терапии новорожденных (ОРИТН) или в отделение патологии новорожденных (ОПН). Таким образом, единственным решением данного вопроса является создание локальных протоколов, основанных на современной доказательной базе и в то же время соответствующих микробной флоре и материально-техническим возможностям конкретной медицинской организации (МО).

МЕТОДЫ

Локальный протокол Екатеринбургского клинического перинатального центра (ЕКПЦ) «Протокол наблюдения, обследования и АБТ новорожденных с подозреваемой и/или подтвержденной неонатальной инфекцией» (далее Протокол) разработан сотрудниками ЕКПЦ с учетом международных согласительных документов, данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), метаанализов и локальных данных микробиологических исследований. Первая версия Протокола разработана в 2012 г., а последняя версия утверждена приказом главного врача № 166 от 23 марта 2022 г. Неонатальные отделения ЕКПЦ расположены в четырех отдельно стоящих корпусах МО и включают в себя ОРИТН (расположенный в трех отдельно стоящих корпусах), два ОПН (в двух корпусах), два НО (в двух корпусах) с общим числом врачей около 40 и около 9 тыс. родов в год.

Процесс разработки и утверждения Протокола состоял из нескольких этапов:

- 1) создание рабочей группы и разработка проекта Протокола;
- 2) обсуждение проекта Протокола совместно с членами рабочей группы и всеми заведующими неонатальными отделениями;
- 3) запуск пилотного проекта Протокола, который включал в себя создание чата в мессенджере со всеми врачами неонатальных отделений (ОРИТН, ОПН, НО), рассылка в электронном и бумажном виде проекта Протокола в отделения и работа в соответствии с его основными положениями в течение трех месяцев;
- 4) сбор членами рабочей группы обратной связи от врачей по корректности работы Протокола во всех неонатальных отделениях, со всеми группами пациентов, при всех нозологиях;

Evgenii V. Shestak^{1, 2}, Olga L. Ksenofontova^{1, 2}, Olga P. Kovtun², Vadim Yu. Starkov^{1, 2}

¹ Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russian Federation

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Protocol of observation, examination and antibacterial therapy of newborns with suspected and/or confirmed neonatal infection

Background. One of the causes of early neonatal death in Russia and the world is infection. In recent years, in our country, the infectious diagnosis in 16–25% of cases was the main one among newborns who died in the first 168 hours of life. According to population studies from different countries, the cumulative incidence of neonatal sepsis is 22 cases per 1,000 live births, and mortality ranges from 11 to 19%. According to the data, timely diagnosis and appointment of etiotropic treatment, in most cases of antibacterial therapy (ABT), are crucial in the outcome of neonatal infection. However, in the Russian Federation, as in most other countries, there are no uniform protocols and Guidelines on this issue. Thus, the only solution to this problem is to create local protocols based on modern evidence base and at the same time corresponding to the microbial flora and logistical capabilities of a particular medical organization. The article presents the local protocol of the Yekaterinburg Clinical Perinatal Center (ECPC) “Protocol of observation, examination and antibacterial therapy of newborns with suspected and/or confirmed neonatal infection”, developed by the staff of the ECPC taking into account international conciliation documents, data from randomized clinical trials and meta-analyses, as well as the specifics of the perinatal center.

Keywords: newborn, congenital infection, antibacterial therapy, protocol, early neonatal sepsis

For citation: Shestak Evgenii V., Ksenofontova Olga L., Kovtun Olga P., Starkov Vadim Yu. Protocol of observation, examination and antibacterial therapy of newborns with suspected and/or confirmed neonatal infection. *Rossiiskij pediatričeskij žurnal – Russian Pediatric Journal*. 2024;5(2):94–106. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/rpj.v5i2.2756>

- 5) повторное обсуждение проекта Протокола совместно с членами рабочей группы и всеми заведующими неонатальными отделениями и коррекция проекта Протокола в соответствии с выявленными замечаниями;
- 6) приказ и утверждение Протокола главным врачом;
- 7) работа по Протоколу во всех неонатальных отделениях и ответы на вопросы в чате мессенджера членами рабочей группы;
- 8) контроль соблюдения Протокола заведующими отделениями.

Известны наиболее распространенные возбудители неонатальных инфекций, согласно данным популяционных исследований:

- ранние неонатальные инфекции [17–19]:
 - доношенные и поздние недоношенные новорожденные (более 34 нед гестационного возраста (ГВ) — *Streptococcus agalactiae*; *Escherichia coli*; более редкие возбудители (*Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Listeria*, *H. influenzae*, *S. aureus* и др.);
 - недоношенные новорожденные (менее 34 нед ГВ) — *Escherichia coli*; *Streptococcus agalactiae*; более редкие возбудители (коагулазонегативные стафилококки, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Listeria*, *S. aureus* и др.);
- поздние неонатальные инфекции [20, 21]:
 - доношенные и поздние недоношенные новорожденные (более 34 нед ГВ) — *Escherichia coli*; *Streptococcus agalactiae*; локальная флора ОРИТН (*Citrobacter*, *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Serratia*); более редкие возбудители (*Enterobacter*, *Klebsiella*, *Listeria*, *N. meningitidis*, *Salmonella*, *S. pneumoniae* и др.);
 - недоношенные новорожденные (менее 34 нед ГВ) — коагулазонегативные стафилококки; *Staphylococcus aureus*; *Escherichia coli*; *Klebsiella*; *Enterococcus*; *Streptococcus agalactiae*; более редкие возбудители (*Enterobacter*, *Listeria*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia* и др.).

Проведенный анализ результатов микробиологических исследований у пациентов с неонатальной инфекцией в ЕКПЦ за 2022–2023 (сентябрь) гг. показал следующие результаты:

- ранние неонатальные инфекции ($n = 47$):
 - грам «+» ($n = 35$, 74,5%) — *Staphylococcus epidermidis* ($n = 13$); *Streptococcus agalactiae* ($n = 9$); *Staphylococcus hominis* ($n = 7$); *Staphylococcus haemolyticus* ($n = 2$); *Streptococcus mitis* ($n = 2$); *Staphylococcus aureus* ($n = 1$); *Staphylococcus capitis* ($n = 1$);
 - грам «–» ($n = 12$, 25,5%) — *Escherichia coli* ($n = 5$); *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 2$); *Haemophilus influenzae* ($n = 2$); *Klebsiella pneumoniae* ($n = 1$); *Klebsiella oxytoca* ($n = 1$); *Enterobacter cloacae* ($n = 1$);
- поздние неонатальные инфекции ($n = 59$):
 - грам «+» ($n = 52$, 88%) — *Staphylococcus haemolyticus* ($n = 18$); *Staphylococcus epidermidis* ($n = 15$); *Staphylococcus hominis* ($n = 9$); *Staphylococcus aureus* ($n = 4$); *Streptococcus agalactiae* ($n = 3$); *Enterococcus faecium* ($n = 2$); *Enterococcus faecalis* ($n = 1$);
 - грам «–» ($n = 6$, 10%) — *Escherichia coli* ($n = 3$); *Klebsiella pneumoniae* ($n = 2$); *Enterobacter cloacae* ($n = 1$);
 - *Candida albicans* ($n = 1$, 2%).

«Протокол наблюдения, обследования и антибактериальной терапии новорожденных с подозреваемой и/или подтвержденной неонатальной инфекцией»

Протокол состоит из трех основных разделов, относящихся к ранней и поздней неонатальной инфекции и неона-

тальным менингитам, содержит алгоритмы действий врача и 4 приложения (в настоящей статье приведены только приложения 1–3, приложение 4 — стандартные определения случаев инфекции — в связи с большим объемом не представлено).

Термины и определения

- «Ранняя неонатальная инфекция» — инфекционное заболевание, клинические симптомы которого проявляются в первые 72 ч жизни новорожденного.
- «Поздняя неонатальная инфекция» — инфекционное заболевание, клинические симптомы которого проявляются позднее 72 ч жизни новорожденного.
- «Сигнальные факторы» — факторы, свидетельствующие о крайне высокой вероятности наличия у ребенка неонатальной инфекции.
- «Факторы риска» — факторы, ассоциированные с развитием неонатальной инфекции.
- «Клинические симптомы» — неспецифические клинические симптомы, свидетельствующие о возможном течении у ребенка неонатальной инфекции.
- «Лабораторные показатели» — данные лабораторных исследований, свидетельствующие о возможном течении у ребенка неонатальной инфекции.

Раздел 1. Протокол наблюдения, обследования и АБТ новорожденных с подозрением и/или подтвержденной ранней неонатальной инфекцией

Предварительный диагноз ранней неонатальной инфекции, показания для назначения эмпирической АБТ определяются на основании факторов риска, клинических симптомов, результатов лабораторных тестов (табл. 1 (Таблица 2 Протокола), алгоритм 1, рис. 1) [22–24].

Алгоритм 1. Назначение эмпирической АБТ при подозрении или подтвержденной ранней неонатальной инфекции [14, 29]

Для определения тактики клиническая картина стоит на первом месте. Рутинное назначение АБ-препаратов новорожденным, не имеющим клинической симптоматики, за исключением новорожденных с сигнальными отклонениями в общем анализе крови (ОАК), не проводится.

Наличие сигнальных факторов

Наличие хотя бы одного сигнального фактора — назначение эмпирической АБТ в течение 30 мин (не позднее 60 мин) после постановки диагноза предполагаемой инфекции после проведения необходимого лабораторного обследования.

Отсутствие сигнальных факторов

1. 2 и более клинических симптома — назначение эмпирической АБТ в течение 30 мин (не позднее 60 мин) после постановки диагноза предполагаемой инфекции после проведения необходимого лабораторного обследования.
2. 1 клинический симптом + 1 фактор риска и/или 1 лабораторный показатель — назначение эмпирической АБТ в течение 30 мин (не позднее 60 мин) после постановки диагноза предполагаемой инфекции после проведения необходимого лабораторного обследования.
3. 1 клинический симптом ИЛИ
4. 1 и более фактор риска + 1 и более лабораторный показатель, но без клинических симптомов:
 - наблюдение для выявления симптомов инфекции не менее 12 ч (осмотр должен проводиться в возрасте 1 ч, 2 ч и далее два раза в течение 10 ч);
 - если лабораторные показатели изменены, то контроль через 12–18 ч [30];

Таблица 1. Перечень факторов риска, клинических симптомов, лабораторных данных и «сигнальных факторов» для определения показаний к назначению АБТ

Table 1. List of risk factors, clinical symptoms, laboratory data and “signaling factors” to determine indications for ABT

«Сигнальные факторы» [25]	Факторы риска [14, 22, 23]
- Симптомы шока (потребность в повторной волеимической нагрузке и/или инотропных, вазоактивных препаратах) - Судороги [26, 27] - Необходимость проведения сердечно-легочной реанимации (ИВЛ + непрямой массаж сердца) - Системная АБТ, проводившаяся матери по поводу генерализованной инфекции в течение 24 ч до и после родов - Необходимость проведения механической вентиляции у ребенка в 35 и более недель гестации - Лейкопения в первые сутки после рождения менее $5 \times 10^9/\text{л}$ - Хориоамнионит + ГВ < 37 нед - Подтвержденная или подозреваемая ранняя неонатальная инфекция у монохориального близнеца - Появление дыхательных нарушений в возрасте более 4 ч жизни - Местные гнойные инфекции (омфалит, конъюнктивит с обильным гнойным отделяемым, везикулопустулез)	- Безводный период более 18 ч - Недоношенность - Хориоамнионит при доношенном сроке беременности - Колонизация матери стрептококками группы В [25] - Генерализованная стрептококковая инфекция у предыдущего ребенка - Лихорадка у матери в родах ($> 38^\circ\text{C}$) - Потребность в респираторной терапии в раннем послеродовом периоде (СРАР, подача кислорода через высокопоточные канюли)
Клинические данные [25, 28]	Лабораторные данные
- Потребность в проведении инвазивной вентиляции легких, особенно у новорожденных с ГВ 35 нед и менее - Стойкая ДН / нарастание ДН (тахипноз, нарушение биомеханики дыхания, повышение частоты эпизодов апноэ, потребности в кислороде) - Значимое угнетение или возбуждение ЦНС, не имеющее других внешних причин - Вздутие живота, отказ от еды, застой в желудке, синдром срыгиваний, патологические изменения стула - Бради- (ЧСС < 100/мин) – тахикардия (ЧСС > 180/мин), не имеющая других причин и не зависящая от внешних факторов (беспокойство, перегрев) - Симптом «белого пятна» ≥ 3 с - Нарушения терморегуляции, не зависящие от внешних факторов (температура тела $> 37,5^\circ\text{C}$ или $< 36,5^\circ\text{C}$) - Локальные симптомы инфекции, например поражение кожи или глаз	- Лейкоцитоз $> 30 \times 10^9/\text{л}$ - Соотношение незрелых форм к общему количеству нейтрофилов $\geq 0,2$: $\frac{\text{юные} + \text{миел} + \text{п/я}}{\text{юные} + \text{миел} + \text{п/я} + \text{с/я}} \geq 0,2$ - Уровень СРБ ≥ 10 мг/л - Стойкая/персистирующая гипергликемия (глюкоза крови > 10 ммоль/л) или гипогликемия (глюкоза крови $< 2,6$ ммоль/л) - Метаболический ацидоз ($\text{BE} \leq 10$ ммоль/л)

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; АБТ — антибактериальная терапия; ГВ — гестационный возраст; ДН — дыхательная недостаточность; ЦНС — центральная нервная система; ЧСС — частота сердечных сокращений; миел — миелоциты; п/я — палочкоядерные; с/я — сегментоядерные; СРБ — С-реактивный белок.

Note. ALV (ИВЛ) — artificial lung ventilation; ABT (АБТ) — antibacterial therapy; GA (ГВ) — gestational age; RF (ДН) — respiratory failure; CNS (ЦНС) — central nervous system; HR (ЧСС) — heart rate; MCs (миел) — myelocytes; RNC (п/я) — rod nuclear; S (с/я) — segmented; CRP (СРБ) — C-reactive protein.

Рис. 1. Алгоритм 1 назначения эмпирической АБТ при подозрении или подтвержденной ранней неонатальной инфекции

Fig. 1. Algorithm 1 prescribing empirical ABT in case of suspected or confirmed early neonatal infection



Примечание. АБТ — антибактериальная терапия.

Note. ABT (АБТ) — antibacterial therapy.

- при появлении хотя бы одного симптома провести обследование, включая посев крови, и начать АБТ в течение 30 мин (не более 60 мин) после проведенного обследования;
- если за период наблюдения состояние ребенка не ухудшается или с положительной динамикой, проводить дальнейшее наблюдение;
- 2 и более фактора риска — наблюдение для выявления симптомов инфекции, контроль лабораторных показателей.

Объем обследования новорожденных с подозрением на раннюю неонатальную инфекцию

1. Проведение непрерывного мониторинга температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), сатурации крови (SpO_2), артериального давления (АД), объема кормлений, темпа диуреза.
2. ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы [31, 32], определение уровня С-реактивного белка (СРБ) [33, 34], анализ кислотно-основного состояния крови (КОС), уровня глюкозы крови:
 - в возрасте 6–12 ч жизни или до начала АБТ (что наступит раньше);
 - через 24 ч или ранее по показаниям;
 - далее по показаниям.
3. Бактериальный посев крови (взятие образца крови до старта АБТ) [35].
4. Бактериальный посев отделяемого при наличии местных очагов (конъюнктивит, омфалит, содержимое эндотрахеальной трубки, прочее) провести до старта АБТ [14].
5. Микроскопия (определение цитоза) ликвора; бактериальный посев ликвора; анализ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на вирусы герпеса, цитомегаловируса (ЦМВ) и др. Люмбальная пункция проводится по показаниям (см. раздел «Неонатальные менингиты») до старта АБТ [14].
6. Исследование уровня прокальцитонина (ПКТ) сыворотки крови в возрасте 48–72 ч и по показаниям — в динамике [36–38].
7. ПЦР буккального соскоба и мочи при подозрении на внутриутробную инфекцию и назначении АБТ. ПЦР крови при подозрении на герпетическую инфекцию (в течение первых суток жизни) [39].
8. Обзорная рентгенография в прямой и, по показаниям, боковой проекциях [40].
9. Нейросонография (НСГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, эхокардиография (ЭхоКГ) (очередность и экстренность определяется исходя из клинической ситуации).

Выбор препарата для проведения эмпирической АБТ [41–43]

АБТ может быть назначена без выставленного инфекционного диагноза на период дифференциальной диагностики инфекционного процесса (48–72 ч). Если имеются результаты бактериологического исследования у матери ребенка с чувствительностью к АБ-препаратам, а ребенок соответствует клинико-лабораторным показаниям к назначению АБТ, выбор препарата основывается на данных чувствительности конкретного микробиологического агента, предположительно, являющегося возбудителем неонатальной инфекции. Учитывая, что *Streptococcus agalactiae* и *E. coli* являются наиболее распространенными причинами ранних и поздних неонатальных инфекций [17–21], стартовыми препаратами выбора являются ампициллин (активен в отношении *Streptococcus agalactiae* и других грам «+»

микроорганизмов) и гентамицин (активен в отношении *E. coli* и других грам «–» микроорганизмов), более того, при совместном использовании препараты обладают синергическим действием [29]. Проведенные исследования показали, что более 90% возбудителей ранней неонатальной инфекции чувствительны к применению ампициллина, гентамицина или к обоим препаратам [19, 44, 45]. Также причинно-значимыми возбудителями неонатальных инфекций могут быть грам «+» и «–» микроорганизмы с развитием механизмов резистентности: продукция пенициллинсвязывающих белков и бета-лактамаз; нарушение проницаемости мембраны микробной клетки и активное выделение АБ-препаратов из микробной клетки [46], в отношении которых эффективно применение комбинированного препарата ампициллин/сульбактам и ванкомицин (при грам «+» флоре) и амикацин (при грам «–» флоре).

Препаратами выбора являются:

- ампициллин + гентамицин [19, 47, 48];
- амикацин — препарат второго ряда выбора или при отсутствии гентамицина.

Если происходит ухудшение состояния без клиники септического шока на фоне терапии ампициллин + гентамицин в течение 48–72 ч, проводится смена АБТ на ампициллин/сульбактам + амикацин.

При отсутствии ампициллина в клинике

При наличии «сигнальных факторов»:

- ампициллин/сульбактам + гентамицин;
- амикацин — препарат второго ряда выбора или при отсутствии гентамицина.

При наличии показаний к назначению эмпирической АБТ в отсутствие «сигнальных факторов»:

- ампициллин/сульбактам;
- оценка состояния через 48–72 ч — при сохраняющейся или нарастающей симптоматике системной инфекции к АБТ добавить амикацин;
- если происходит ухудшение состояния без клиники септического шока на фоне терапии ампициллин/сульбактам + амикацин в течение 48–72 ч, то возможна смена АБТ на ванкомицин + амикацин.

В любой момент при развитии клинической картины шока:

- меропенем + ванкомицин;
- прочие препараты АБТ согласно чувствительности при выделении причинно-значимого возбудителя.

Дозы и режим введения препаратов определяются:

- в соответствии с инструкцией к конкретному препарату;
- при отсутствии в инструкции режима дозирования для новорожденных — в соответствии с «NEOFAX 2020» или последней версией на текущий момент.

Продолжительность АБТ

Продолжительность АБТ определяется в соответствии с состоянием ребенка и наличием данных за течение инфекционного процесса. Мониторинг проводится в ежедневном режиме. При отсутствии данных за течение ранней неонатальной инфекции вопрос об отмене АБТ должен решаться в наиболее краткие сроки. Средние сроки рекомендуемой продолжительности АБТ при наиболее часто регистрируемых неонатальных инфекциях представлены в Приложении 2 Протокола.

Показания к отмене АБТ

Через 24–48–72 ч после начала (диагноз ранней неонатальной инфекции не подтвержден):

- положительная динамика в состоянии ребенка;
- отсутствие данных за врожденную пневмонию;

- отсутствие отрицательной динамики по дыхательным нарушениям;
 - уровень сознания, реакция на осмотр, двигательная активность соответствуют фактическому и постконцептуальному возрасту ребенка, отсутствуют выраженные нарушения сознания (кома);
 - отсутствуют проявления энтеральной недостаточности (вздутие живота, срыгивания, проявления динамической кишечной непроходимости);
 - темп диуреза соответствует фактическому и постконцептуальному возрасту ребенка;
 - отсутствуют выраженные местные проявления инфекционного процесса (конъюнктивит, гнойный омфалит, прочее);
 - показатели ОАК не отличаются значительно от нормативных, соответствующих фактическому и гестационному возрасту, соотношение незрелых форм к общему количеству нейтрофилов менее 0,2;
 - уровень СРБ менее 10 мг/л в двух последовательно проведенных исследованиях [14];
 - уровень ПКТ менее 2–0,5 нг/мл (в зависимости от возраста после рождения, см. Приложение 1 к Протоколу);
 - отсутствие выраженных нарушений КОС и электролитного обмена, колебаний уровня сахара в крови менее 2,6 ммоль/л и более 10 ммоль/л;
 - отрицательная культура крови (при наличии результата).
- Позднее 72 ч (диагноз ранней неонатальной инфекции подтвержден, сформулирован и оформлен в медицинской документации, передано экстренное извещение):

- положительная динамика в состоянии ребенка, состояние ребенка стабильное;
- снижение параметров вентиляции (перевод ребенка на СРАР или прекращение проведения респираторной поддержки), снижение кислородной зависимости, положительная рентгенологическая картина по респираторному дистресс-синдрому, отсутствие данных за врожденную пневмонию;
- отсутствие длительных и часто повторяющихся эпизодов апноэ, сопровождающихся десатурацией, брадикардией;
- уровень сознания, реакция на осмотр, двигательная активность соответствуют срокам после родов и гестационному возрасту ребенка, отсутствуют выраженные нарушения сознания (кома);
- отсутствуют проявления энтеральной недостаточности (вздутие живота, срыгивания, проявления динамической кишечной непроходимости);
- темп диуреза соответствует фактическому и гестационному возрасту ребенка;
- отсутствуют выраженные местные проявления инфекционного процесса (конъюнктивит, гнойный омфалит, прочее);
- показатели ОАК не отличаются значительно от нормативных, соответствующих фактическому и постконцептуальному возрасту;
- нормализация показателей СРБ, ПКТ;
- отсутствие выраженных нарушений кислотно-щелочного состояния и электролитного обмена, колебаний уровня сахара в крови менее 2,6 ммоль/л и более 10 ммоль/л.

При подтвержденной ранней неонатальной инфекции продолжительность курса АБТ (72 ч и более) определяется клинической эффективностью последнего назначенного препарата. Отсчет ведется от дня последнего назначения/смены препарата.

Признаки неэффективности проводимой АБТ (определения показаний к продлению и/или смене препарата):

- сохраняющаяся или нарастающая симптоматика инфекционного заболевания;

- сохраняющиеся воспалительные изменения со стороны ОАК, повышенный уровень СРБ и ПКТ, стойкие метаболические, электролитные нарушения и/или их нарастание;
- положительная культура крови при бактериологическом исследовании, выделение культуры, нечувствительной к проводимой АБТ;
- течение неонатального менингита, пневмонии (с наличием клиники и сохраняющегося очага инфильтрации в легких);
- наличие осложнений (легочное кровотечение, пневмоторакс);
- персистирующий гемодинамически значимый открытый артериальный проток в сочетании с другими клиническими маркерами инфекционного процесса.

Показания к смене АБТ:

- неэффективность проводимой стартовой эмпирической АБТ, которая оценивается в течение не менее 48–72 ч;
- ранее 48–72 ч быстро нарастающая отрицательная динамика состояния больного: нарастание дыхательной недостаточности, не имеющее других очевидных причин (например, развитие пневмоторакса), симптомы септического шока;
- получение результатов бактериологического исследования крови, выявившего наличие возбудителя, нечувствительного к проводимой АБТ.

Перед проведением смены АБТ необходимо провести бактериологическое обследование (если смена АБТ проводится позднее 72 ч жизни, когда у ребенка не исключаются развитие и/или присоединение нозокомиальной инфекции).

Бактериологическому исследованию подлежат:

- кровь (катетер при наличии признаков воспаления);
- отделяемое из местных очагов инфекции при их сохранении/появлении (конъюнктивы, пупочная ранка, кожа);
- содержимое эндотрахеальной трубки при подозрении на нарастание/развитие пневмонии, трахеобронхита;
- ликвор — по показаниям (см. раздел «Неонатальные менингиты»).

Профилактика грибковой инфекции [49–51]

Показания:

- масса тела при рождении менее 1000 г;
- АБТ более 7 сут;
- более одного курса АБТ.

Выбор препарата:

- флуконазол в дозе 3–6 мг/кг/сут внутривенно или перорально через 72 ч;
- длительность профилактики должна составлять не более 6 нед.

Раздел 2. Протокол наблюдения, обследования и АБТ новорожденных с подозреваемой и/или подтвержденной поздней неонатальной инфекцией

Предварительный диагноз поздней неонатальной инфекции, показания для назначения эмпирической АБТ определяются на основании «сигнальных факторов», факторов риска, клинических симптомов, результатов лабораторных тестов (табл. 2 (Таблица 3 Протокола), алгоритм 2, рис. 2).

Алгоритм 2. Определение показаний к назначению (смене) АБТ у новорожденного с подозреваемой/подтвержденной поздней неонатальной инфекцией

Для определения тактики клиническая картина стоит на первом месте. Наличие факторов риска без клинической симптоматики не является показанием к назначению АБТ.

Таблица 2. Перечень «сигнальных факторов», факторов риска, клинических симптомов и лабораторных данных для установления диагноза поздней неонатальной инфекции и определения показаний к назначению АБТ

Table 2. List of “signaling factors”, risk factors, clinical symptoms and laboratory data for the diagnosis of late neonatal infection and the determination of indications for ABT

«Сигнальные факторы» [52]	Факторы риска
- Симптомы шока (потребность в повторной веномической нагрузке и/или инотропных, вазоактивных препаратах) - Симптомы менингита - Симптомы НЭК	- Наличие центрального венозного катетера (<i>S. aureus</i>, <i>S. haemolyticus</i>, <i>S. epidermidis</i>) - Парентеральное питание (<i>S. aureus</i>, <i>S. haemolyticus</i>, <i>S. epidermidis</i>, <i>S. aureus</i>) - Проведение инвазивной респираторной поддержки (<i>E. coli</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Klebsiella</i>) - Масса тела при рождении менее 1500 г (<i>E. coli</i>) - Катетеризация мочевого пузыря (<i>E. coli</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Klebsiella</i>) - Длительная (более 2 нед) госпитализация (микроорганизмы грам «+» и грам «-» с перекрестной устойчивостью к АБ-препаратам) - Применение кортикостероидов (любые грам «+» и грам «-» микроорганизмы) - Продленная АБТ препаратами широкого спектра действия (микроорганизмы грам «+» и грам «-» с перекрестной устойчивостью к АБ-препаратам) - Грибковая колонизация (<i>Candida albicans</i>)
Клинические симптомы [53–55]	Лабораторные показатели
- Нестабильность температуры тела, не зависящая от внешних факторов (температура тела > 37,5 °С или < 36,5 °С) - Тахикардия > 180 уд./мин или брадикардия < 100 уд./мин, не имеющие других причин - Нарастание параметров респираторной поддержки, FiO₂ - Появление или нарастание частоты/глубины эпизодов апноэ - Появление (нарастание) одышки, кашля, нарушений биомеханики дыхания - Резкое изменение характера и количества мокроты - Угнетение сознания, вялость, миатония - Изменение коловита кожного покрова (серость, бледность, мраморность), снижение периферической перфузии - Симптом «бледного пятна» ≥ 3 с - Снижение переносимости энтерального питания — вздутие живота, застойные явления в желудке, срыгивания, явления пареза кишечника, изменение стула, патологические примеси в стуле - Снижение темпа диуреза	- Метаболический ацидоз (дефицит оснований ≥ 10 ммоль/л) - Нарастание дефицита оснований в динамике при исключении других причин - Лейкопения < 5 × 10⁹/л - Лейкоцитоз, нарастание в 2 раза (в динамике) или более 20 × 10⁹/л - Соотношение незрелых форм к общему количеству нейтрофилов ≥ 0,2: $\frac{\text{юные} + \text{миел} + \text{п/я}}{\text{юные} + \text{миел} + \text{п/я} + \text{с/я}} \geq 0,2$ - Тромбоцитопения (< 100 × 10⁹/л или снижение в 2 раза в динамике) - Повышение СРБ > 10 мг/л однократно и/или рост в динамике - Повышение ПКТ > 1 нг/мл однократно и/или рост в динамике

Примечание. НЭК — некротизирующий энтероколит; FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе; АБТ — антибактериальная терапия; миел — миелоциты; п/я — палочкоядерные; с/я — сегментоядерные; СРБ — С-реактивный белок; ПКТ — прокальцитонин.

Note. NE (NEK) — necrotizing enterocolitis; FiO₂ — fraction of inspired oxygen; ABT (ABT) — antibacterial therapy; MCs (миел) — myelocytes; RNC (п/я) — rod nuclear; S (с/я) — segmented; CRP (СРБ) — C-reactive protein; PCT — procalcitonin.

Рис. 2. Определение показаний к назначению (смене) АБТ у новорожденного с подозреваемой/подтвержденной поздней неонатальной инфекцией

Fig. 2. Determination of indications for appointment (change) ABT in a newborn with a suspected/confirmed late neonatal infection



Факторы риска учитываются при клиническом осмотре, диагностическом поиске возможного очага инфекции.

При наличии «сигнальных факторов»:

- наличие хотя бы одного сигнального фактора — начало/смена АБТ в течение 30 мин (не позднее 60 мин) после постановки диагноза предполагаемой инфекции после проведения необходимого лабораторного обследования.

Отсутствие сигнальных факторов:

- 3 клинических симптома — провести обследование (согласно алгоритму 2), начать/сменить АБТ (табл. 3);
- 2 клинических симптома — провести обследование (согласно алгоритму). При отклонении в 1 и более лабораторном показателе необходимо начать/сменить АБТ в течение 30 мин (не позднее 60 мин) после постановки

Таблица 3. Режимы эмпирической АБТ поздних неонатальных инфекций [16, 47, 58, 59]
Table 3. Modes of empirical ABT of late neonatal infections [16, 47, 58, 59]

Клиническая ситуация	Фармакологический анамнез	Выбор терапии
Наличие симптомов вероятной нозокомиальной инфекции (<i>E. coli</i> , <i>Str. agalactiae</i>)	Не получал АБТ	Ампициллин/сульбактам + аминогликозиды. Препарат первого ряда выбора — гентамицин. Препарат второго ряда выбора / при отсутствии гентамицина — амикацин
Наличие симптомов вероятной нозокомиальной инфекции (<i>E. coli</i> , <i>Str. agalactiae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterococcus</i>)	Получал/получает продленную АБТ со сменой антибиотиков	Антибактериальный препарат другой группы, действующий на грам «–» флору + ванкомицин
Клиника НЭК (<i>S. epidermidis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i>)	Не получал АБТ	Ампициллин/сульбактам + амикацин
Клиника НЭК (<i>S. epidermidis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. faecalis</i>)	Получал АБТ	Меропенем + ванкомицин
Ухудшение состояния, пневмония, сепсис, без клиники шока (<i>E. coli</i> , <i>Str. agalactiae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterococcus</i>)	Получал (получает) продленную АБТ (2 и более курса)	Цефоперазон/сульбактам или Меропенем + цефоперазон/сульбактам. Меропенем активен относительно большинства грам «–» штаммов возбудителей госпитальной инфекции, а защищенный цефалоспориин — в отношении грам «+» возбудителей, учитывая уже использованные препараты ампициллин и ампициллин/сульбактам у данного пациента
Резкое ухудшение состояния с клиническими симптомами шока (<i>E. coli</i> , <i>Str. agalactiae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Candida albicans</i>)	Не имеет значения	Меропенем + ванкомицин + флуконазол (в лечебной дозировке 10–12 мг/кг/сут)
При подозрении на инфекцию, вызванную анаэробной флорой, полирезистентными штаммами (<i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Klebsiella</i>), в том числе при развитии хирургической патологии (НЭК, перитонит, медиастинит, абсцессы)	Не получал АБТ Получал (получает) продленную АБТ (2 и более курса)	Меропенем + амикацин [60] или Цефоперазон/сульбактам + полимиксин В или Цефепим/сульбактам + полимиксин В или Фторхинолоны (ципрофлоксацин)* + амикацин
Нозокомиальный менингит (<i>E. coli</i> , <i>Str. agalactiae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterococcus</i>)	Не имеет значения	Ванкомицин + амикацин или Цефтриаксон (осторожно у детей с желтухами, может усиливать гипербилирубинемия)
Инфекция, вызванная штаммами <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> и <i>Burkholderia cepacia</i>	Не имеет значения	Сульфаметоксазол/триметоприм, тигециклин, цефтазидим, цiproфлоксацин + амоксициллин/клавулановая кислота (<i>S. maltophilia</i>) и сульфаметоксазол/триметоприм, меропенем, имипенем (<i>Burkholderia cepacia</i>)
ИМВП (<i>E. coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>S. aureus</i>)	Не имеет значения	Ампициллин/сульбактам + амикацин Цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) или Цефтриаксон + ампициллин
При подозрении на инфекцию, вызванную «атипичной» флорой (<i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Ureaplasma</i>)	Не имеет значения	Азитромицин

Примечание. <*> — фторхинолоны назначаются комиссионно за подписью трех врачей с оформлением согласия родителей на проведение лечения. Режимы терапии могут меняться при выделении из культуры крови возбудителя в соответствии со спектром чувствительности. Дозы препаратов — в соответствии с инструкцией к конкретному препарату, если в инструкции нет режима дозирования для новорожденного, то в соответствии с «NEOFAX текущая версия». НЭК — некротизирующий энтероколит; ИМВП — инфекции мочевыводящих путей; АБТ — антибактериальная терапия.

Note. <*> — fluoroquinolones are prescribed on a commission basis signed by three doctors with parental consent for treatment. Therapy regimens may change when the pathogen is isolated from the blood culture in accordance with the sensitivity spectrum. The doses of the drugs are in accordance with the instructions for a specific drug, if the instructions do not contain a dosage regimen for a newborn, then in accordance with the “NEOFAX current version”. NE (HЭК) — necrotizing enterocolitis; UTI (ИМВП) — urinary tract infection; ABT (АБТ) — antibacterial therapy.

диагноза предполагаемой инфекции после проведения необходимого лабораторного обследования;

- 1 клинический симптом — наблюдать ребенка в течение 24 ч. При появлении второго клинического симптома провести обследование (согласно алгоритму). При отклонении в 1 и более лабораторном показателе необходимо начать/сменить АБТ в течение 30 мин (не позднее 60 мин) после постановки диагноза предполагаемой

инфекции после проведения необходимого лабораторного обследования;

- отклонения в 2 и более лабораторных показателях при отсутствии клинических симптомов — наблюдать ребенка в течение 24 ч, провести контроль измененных лабораторных данных через 24 ч. При нарастании отклонений необходимо начать/сменить АБТ в течение 30 мин (не позднее 60 мин) после постановки диагноза

предполагаемой инфекции после проведения необходимого лабораторного обследования;

- отклонения в 1 лабораторном показателе при отсутствии клинических симптомов — наблюдать ребенка в течение 24 ч, провести контроль измененных лабораторных данных через 24 ч. При положительной динамике наблюдать далее. При нарастании отклонений необходимо провести углубленный диагностический поиск, расширенное клиническое обследование, инструментальный и лабораторный контроль.

Объем обследования новорожденных с подозрением и/или с подтвержденной поздней неонатальной инфекцией

1. Проведение мониторинга температуры тела, ЧСС, ЧДД, SpO_2 , АД, объема кормлений, темпа диуреза.
2. Бактериальный посев крови (предпочтительно проводится до начала или смены АБТ или в максимально короткие сроки после ее начала при появлении первых симптомов инфекции).
3. Бактериальный посев отделяемого при наличии местных очагов (конъюнктивит, омфалит, содержимое эндотрахеальной трубки, прочее) до начала АБТ или в кратчайшие сроки после старта введения антибиотиков (по показаниям при наличии соответствующей симптоматики).
4. Общий анализ мочи (ОАМ). Бактериальный посев мочи [56, 57].
5. Микроскопия ликвора (определение цитоза), посев ликвора, ПЦР ликвора на вирусные инфекции (по показаниям) — до начала терапии или в кратчайшие сроки после старта введения антибиотиков при подозрении на менингит. Люмбальная пункция проводится по показаниям (см. раздел «Неонатальные менингиты»).
6. Исследование КОС, электролитов крови и уровня гликемии после появления первых симптомов и по показаниям в динамике.
7. ОАК при появлении первых симптомов и через 72 ч в динамике (или ранее по показаниям) с подсчетом лейкоцитарной формулы [32].
8. Исследование СРБ при появлении первых симптомов и через 72 ч после начала АБТ (или ранее по показаниям).
9. Исследование ПКТ при появлении первых симптомов и через 72 ч после начала АБТ (или ранее по показаниям) [36–38].
10. ПЦР буккального соскоба, крови и мочи при подозрении на вирусную инфекцию [39].
11. Иммуноферментный анализ (ИФА) — IgG, IgM, авидность крови при подозрении на вирусную инфекцию.
12. Обзорная рентгенография в прямой и боковой проекциях (по показаниям).
13. НСГ, УЗИ брюшной полости, ЭхоКГ (очередность и экстренность определяются исходя из клинической ситуации).

Критерии отмены и продолжительность АБТ при поздних неонатальных инфекциях

После назначения эмпирической АБТ в течение 48–72 ч проводится мониторинг состояния больного с выполнением полного объема клинического или лабораторного обследования. При отсутствии данных за течение инфекционного процесса, выявлении других причин отрицательной динамики состояния больного (анемия, бронхолегочная дисплазия, прочее) АБТ отменяется в возможно короткие сроки (через 72 ч).

Критериями для отмены АБТ могут служить:

- положительная динамика в состоянии ребенка;
- кислородная зависимость не нарастает, параметры вентилиции не требуют усиления;
- отсутствие длительных и часто повторяющихся эпизодов апноэ;

- ребенок в сознании, выросли реакция на осмотр и двигательная активность;
- отсутствуют и/или уменьшаются в динамике проявления энтеральной недостаточности (вздутие живота, срыгивания, проявления динамической кишечной непроходимости);
- темп диуреза соответствует фактическому и постконцептуальному возрасту ребенка;
- отсутствуют выраженные местные проявления инфекционного процесса (конъюнктивит, гнойный омфалит, прочее);
- отсутствует появление новых инфильтративных элементов при проведении рентгенографии грудной клетки;
- показатели ОАК не отличаются значимо от нормативных, соответствующих фактическому и гестационному возрасту, соотношение незрелых форм к общему количеству нейтрофилов $\geq 0,2$, уровень тромбоцитов более 100×10^9 , имеется рост числа клеток;
- уровень СРБ менее 10 мг/л в двух последовательно проведенных исследованиях, уровень ПКТ менее 1 нг/мл;
- отсутствуют выраженные нарушения КОС и электролитного обмена, колебания уровня сахара в крови менее 2,6 ммоль/л и более 10 ммоль/л;
- отрицательная культура крови (при наличии результата), ликвора, посевов из других локусов.

Смена АБТ проводится по показаниям:

- сохраняющиеся (нарастающие) симптомы инфекционного процесса, отрицательная динамика состояния больного;
- положительная культура крови, ликвора, мокроты, при выделении возможного причинно-значимого микроорганизма, который не имеет чувствительности к назначенному ребенку препарату.

Примечание. Повторный бактериальный посев крови, даже при наличии положительного посева в первом анализе крови, требуется только при отсутствии динамики или отрицательной динамике на фоне проводимой АБТ.

Профилактика инвазивной грибковой инфекции аналогична таковой, описанной в разделе 1.

Раздел 3. Неонатальные менингиты

Показания к проведению люмбальной пункции (LP)

1. Положительный посев крови грам «+» и грам «–» флоры в первые 7 дней жизни.
2. Положительный посев крови грам «–» флоры более 7 дней жизни.
3. Подозрение на инфекцию центральной нервной системы (ЦНС) (судорожный синдром неясной этиологии, кома неясной этиологии, прогрессирующее угнетение или возбуждение, причина которых неясна).
4. Нет клинического улучшения или есть ухудшение на фоне АБТ.

Повторная люмбальная пункция [27, 61, 62]

1. Менингит, вызванный грам «+» (кровь или ликвор) — не проводить.
2. Менингит грам «–» (кровь или ликвор) — LP через сутки после окончания АБТ.
3. Плеоцитоз без положительных посевов крови и ликвора:
 - при выраженных изменениях в ликворе, выявленных при первом исследовании, повторная LP в конце курса АБТ;
 - при отсутствии положительной динамики или наличии отрицательной динамики;
 - при нормализации состояния ребенка и отсутствии изменений клинических и лабораторных исследований контрольная LP может не проводиться.
4. Если имеется клиническая картина менингита, но в первом анализе ликвора значения цитоза и/или белка погра-

нические, через 24–48 ч необходимо провести повторную LP, которая поможет в верификации диагноза.

- В других случаях возможно коллегиальное принятие решения.

Трактовка результата анализа ликвора

Повышенным считается количество клеток: ≥ 20 клеток/ мм^3 (мкл) в возрасте ≤ 28 сут жизни и ≥ 10 клеток/ мм^3 (мкл) в возрасте 29–89 сут. В спорных клинических случаях возможно коллегиальное принятие решения на основании таблицы ликворограмм в Приложении 3 к Протоколу [63–65].

Продолжительность АБТ при менингите [66]:

- менингит, вызванный грам «+» (положительный посев крови или ликвора) — 14 дней;
- менингит грам «–» (положительный посев крови или ликвора) — 21 день;
- менингит MRSA (положительный посев крови или ликвора) — 28 дней;
- осложненный менингит (вентрикулит, абсцесс, множественные очаги ишемии, кровоизлияний, лейкомаляции) — до 8 нед;
- менингит с отрицательным посевом (кровь или ликвор) при наличии положительной клинической и лабораторной картины — 14 дней;
- если состояние пациента не позволяет провести LP, АБТ следует назначать в менингеальных дозах до тех пор, пока состояние не позволит провести оценку ликвора.

Лечение ранних неонатальных менингитов

Выбор АБ-препарата [61, 66, 67]

Препараты первого выбора:

- ампициллин/сульбактам (с увеличением дозы для лечения менингита по ампициллину) + амикацин.

Альтернативные препараты:

- цефтриаксон (цефотаксим) или ванкомицин + амикацин. Лечение поздних неонатальных менингитов в соответствии с табл. 3.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность за участие в создании Протокола сотрудникам ЕКПЦ: заместителю главного врача по педиатрии Д.С. Додрову, заведующим ОПН О.А. Химич и Ю.Е. Шинкиной, заведующим НО Н.С. Корнет и Т.Н. Ивановой, врачам Е.А. Мыларшиковой, Н.С. Миличиной, О.И. Федотовой, Т.С. Адылову, Д.В. Светлаковой, М.М. Сабирову, П.В. Спирину.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Е.В. Шестак

<https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

О.А. Ксенофонтова

<https://orcid.org/0000-0001-6842-6532>

О.П. Ковтун

<https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

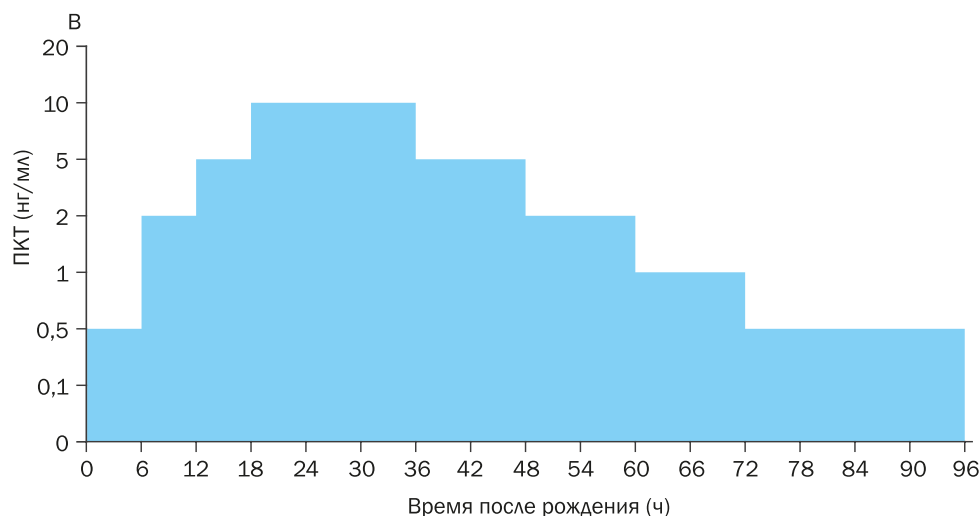
В.Ю. Старков

<https://orcid.org/0000-0003-0113-0766>

ПРИЛОЖЕНИЯ К ПРОТОКОЛУ НАБЛЮДЕНИЯ, ОБСЛЕДОВАНИЯ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОДОЗРЕВАЕМОЙ И/ИЛИ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Приложение 1

Референсные показатели прокальцитонина у новорожденных в зависимости от времени после рождения [68]



Средняя продолжительность АБТ при ранних и поздних неонатальных инфекциях

Нозология	Продолжительность АБТ
Врожденная пневмония, ИСПП, ранний неонатальный сепсис	5–7 дней
Сепсис без высева из крови	5–7 дней
Сепсис грам «+», коагулазонегативный стафилококк	5–7 дней
Сепсис грам «–»	7–10 дней
Сепсис MRSA	до 21 дня
Пневмония	7–14 дней
Менингит грам «+»	14 дней
Менингит грам «–»	21 день
Менингит MRSA	28 дней
Менингит осложненный	до 8 нед
Остеомиелит	4–6 нед
Инфекция мочевыводящих путей	10–14 дней
Инфекции, вызванные «атипичной» флорой	7–10 дней

Примечание. ИСПП — инфекции, специфичные для перинатального периода; MRSA — метициллинрезистентный золотистый стафилококк; АБТ — антибактериальная терапия.

Note. ISPP (ИСПП) — infections specific to the perinatal period; MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; ABT (АБТ) — antibacterial therapy.

Характеристика спинномозговой жидкости у доношенных и недоношенных новорожденных без бактериального менингита [64, 65, 69]

Возраст	Среднее количество лейкоцитов/мм ³ * (диапазон или 95-й перцентиль)	Абсолютное число нейтрофилов/мм ³ или процент полиморфно-нуклеарных лейкоцитов (диапазон)	Белок, г/л (диапазон или $\pm$ SD)	Глюкоза, г/л (диапазон или $\pm$ SD)
Доношенные новорожденные здоровые				
0–24 ч	5 (0–90)	3/мм ³ (0–70)	0,6 (0,3–2,4)	0,5 (0,3–0,8)
Доношенные новорожденные с высоким риском, но инфекционный диагноз исключен				
0–10 дней	8,2 (0–32)	61,3%	0,9 (0,2–1,7)	0,5 (0,34–1,2)
Доношенные новорожденные в ОПИТН				
0–28 дней	5,5 до 16 (95-й перцентиль)	2% (IQR 0 to 5)	0,7 ($\pm$ 0,25)	0,45 ($\pm$ 0,8)
Недоношенные новорожденные с ОНМТ (< 1500 г)				
0–7 дней	7 (0–30)	нет данных	1,44 (0,5–2,7)	0,5 (0,1–1,38)
0–28 дней	5 (0–44)	8% (0 to 66)	1,48 (0,54–3,7)	0,67 (0,33–2,17)

Примечание. <*> — мм³ = мкл; IQR — межквартильный диапазон; SD — стандартное отклонение; ОПИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных; ОНМТ — очень низкая масса тела.

Note. <*> — мм³ = mcl; IQR — interquartile range; SD — standard deviation; neonatal ICU (ОПИТН) — neonatal intensive care unit; OLBW (ОНМТ) — very low body weight.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н. (Перинатальная медицина: от теории к практике // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2013. — Т. 58. — № 5. — С. 4–7. [Baibarina EN, Degtyarev DN. Perinatal medicine: from theory to practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* = *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2013;58(5):4–7. (In Russ).]
- Rawlinson WD, Hall B, Jones CA, et al. Viruses and other infections in stillbirth: what is the evidence and what should we be doing? *Pathology*. 2008;40(2):149–160. doi: <https://doi.org/10.1080/00313020701813792>
- Gibbs RS. The origins of stillbirth: infectious diseases. *Semin Perinatol*. 2002;26(1):75–78. doi: <https://doi.org/10.1053/sper.2002.29839>
- Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(3):861–873. doi: [https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00470-8](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00470-8)
- Gomez-Lopez N, Galaz J, Miller D, et al. The immunobiology of preterm labor and birth: intra-amniotic inflammation or breakdown of maternal-fetal homeostasis. *Reproduction*. 2022;164(2):R11–R45. doi: <https://doi.org/10.1530/REP-22-0046>
- Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(6):814–818. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.008>
- Cheung KW, Seto MTY, Wang W, et al. Trend and causes of maternal death, stillbirth and neonatal death over seven decades in Hong Kong. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;26:100523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100523>
- Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027–3035. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8)

9. Lehtonen L, Gimeno A, Parra-Llorca A, Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(3):153–160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.02.006>
10. Туманова У.Н., Щеголев А.И., Чаусов А.А., Шувалова М.П. Анализ причин ранней неонатальной смертности в Российской Федерации в 2020 г. (год пандемии COVID-19) // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. — 2021. — № 5. — С. 76–83. — doi: <https://doi.org/10.24075/brsmu.2021.045> [Tumanova UN, Shchegolev AI, Chausov AA, Shuvalova MP. Analysis of causes of early neonatal mortality during COVID-19 pandemic in 2020 in Russia. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2021;(5):76–83. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24075/brsmu.2021.045>]
11. Кравченко Е.Н., Кукина Л.В. Внутритрунные инфекции в структуре ранней неонатальной смертности // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2020. — № 3. — С. 97–100. [Kravchenko EN, Kuklina LV. Prenatal infections in the structure of early neonatal mortality. *Siberian Medical Review.* 2020;(3):97–100. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-3-97-100>]
12. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):223–230. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8)
13. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(6):523–528. doi: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000157>
14. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at ≥ 35 0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2018;142(6):e20182894. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894>
15. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease — revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-10):1–36. doi: <https://doi.org/10.1093/pch/pxx023>
16. American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 32nd edn. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. American Academy of Pediatrics; 2021. p. 707.
17. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014. *Pediatrics.* 2016;138(6):e20162013. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2013>
18. Kuhn P, Dheu C, Bolender C, et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(5):479–487. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01132.x>
19. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, et al. Early-Onset Neonatal Sepsis 2015 to 2017, the Rise of *Escherichia coli*, and the Need for Novel Prevention Strategies. *JAMA Pediatr.* 2020;174(7): e200593. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0593>
20. Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near-term previously healthy neonates. *Pediatrics.* 2006;118(3):874–881. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0884>
21. Gordon A, Isaacs D. Late onset neonatal Gram-negative bacillary infection in Australia and New Zealand: 1992–2002. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(1):25–29. doi: <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000195628.35980.2e>
22. Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics.* 2011;128(5):e1155–e1163. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3464>
23. Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns ≥ 34 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2014;133(1):30–36. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1689>
24. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, et al. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr.* 2017;171(4):365–371. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4678>
25. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B *Streptococcal* and *E. coli* disease continues. *Pediatrics.* 2011;127(5):817–826. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2217>
26. Anand V, Nair PM. Neonatal seizures: Predictors of adverse outcome. *J Pediatr Neurosci.* 2014;9(2):97–99. doi: <https://doi.org/10.4103/1817-1745.139261>
27. Pong A, Bradley JS. Bacterial meningitis and the newborn infant. *Infect Dis Clin North Am.* 1999;13(3):711–733, viii. doi: [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70102-1](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70102-1)
28. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Remington and Klein's Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8th edn. Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, et al., eds. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 217.
29. Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ. Management of Infants at Risk for Group B *Streptococcal* Disease. *Pediatrics.* 2019;144(2): e20191881. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-1881>
30. Benitz WE, Wynn JL, Polin RA. Reappraisal of guidelines for management of neonates with suspected early-onset sepsis. *J Pediatr.* 2015;166(4):1070–1074. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.12.023>
31. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, et al. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics.* 2010;126(5):903–909. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0935>
32. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(8):799–802. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318256905c>
33. Nuntnarumit P, Pinkaew O, Kitiwanwanich S. Predictive values of serial C-reactive protein in neonatal sepsis. *J Med Assoc Thai.* 2002;85(Suppl 4):S1151–S1158.
34. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012;102(1):25–36. doi: <https://doi.org/10.1159/000336629>
35. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, et al. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr.* 1996;129(2):275–278. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70254-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70254-8)
36. Maniaci V, Dauber A, Weiss S, et al. Procalcitonin in young febrile infants for the detection of serious bacterial infections. *Pediatrics.* 2008;122(4):701–710. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3503>
37. Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):747–762. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2174-8>
38. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis — a systematic review. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(3):117–124. doi: <https://doi.org/10.3109/00365548.2014.971053>
39. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: клинические рекомендации. М.: Минздрав России; 2023. [Vrozhdennaya tsitomegalovirusnaya infektsiya: Clinical guidelines. Moscow: Ministry of Health of Russia; 2023.] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/260_2. Ссылка активна на 24.09.2023.
40. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н. и др. Врожденная пневмония (клинические рекомендации) // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. — 2017. — № 4. — С. 133–148. — doi: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00049> [Antonov AG, Baibarina EN, Balashova EN, et al. Vrozhdennaya pnevmoniya (klinicheskie rekomendatsii). *Neonatology: news, views, education.* 2017;(4):133–148. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00049>]
41. Hodiamont CJ, van den Broek AK, de Vroom SL, et al. Clinical Pharmacokinetics of Gentamicin in Various Patient Populations and Consequences for Optimal Dosing for Gram-Negative Infections: An Updated Review. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(8):1075–1094. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01143-0>
42. Toy C. Medications. In: *Guidelines for acute care of the neonate*. Fernandes CJ, Pammi M, Katakam L, eds. Houston: TX; 2022–2023. p. 300.
43. American Academy of Pediatrics. Tables of antibacterial drug dosages. In: *Red Book: 2021–2024. Report of the Committee on Infectious Diseases*. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. 32nd edn. American Academy of Pediatrics; 2021. p. 876.
44. Flannery DD, Puopolo KM, Hansen NI, et al. Antimicrobial Susceptibility Profiles Among Neonatal Early-onset Sepsis Pathogens. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(3):263–271. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003380>
45. Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В. Неонатальный сепсис. Опыт построения гипотезы // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2012. — Т. 3. — № 3. — С. 37–45. [Ivanov DO, Shabalov NP,

- Petrenko YV. Neonatal sepsis. Experience of the hypothesis. *Children's Medicine of the North-West*. 2012;3(3):37–45. (In Russ).]
46. Дьячкова В.С., Бажукова Т.А. Механизмы резистентности микроорганизмов к β -лактамам антибиотикам // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2014. — Т. 91. — № 4. — С. 101–109. [Dyachkova VS, Bazhukova TA. Mechanisms of microorganism resistance to β -lactam antibiotics. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2014;91(4):101–109. (In Russ).]
47. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, et al. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(1):F4–F8. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2009.178483>
48. Maayan-Metzger A, Barzilai A, Keller N, Kuint J. Are the “good old” antibiotics still appropriate for early-onset neonatal sepsis? A 10 year survey. *Isr Med Assoc J*. 2009;11(3):138–142.
49. Cleminson J, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD003850. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003850.pub5>
50. Benjamin DK Jr, Hudak ML, Duara S, et al. Effect of fluconazole prophylaxis on candidiasis and mortality in premature infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(17):1742–1749. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2624>
51. Robati Anaraki M, Nouri-Vaskeh M, Abdoli Oskoei S. Fluconazole prophylaxis against invasive candidiasis in very low and extremely low birth weight preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. 2021;64(4):172–179. doi: <https://doi.org/10.3345/cep.2019.01431>
52. Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE. Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988–1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics*. 2000;106(6):1387–1390. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.106.6.1387>
53. Bekhof J, Reitsma JB, Kok JH, Van Straaten IH. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2013;172(4):501–508. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1910-6>
54. Griffin MP, Lake DE, O'Shea TM, Moorman JR. Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis. *Pediatr Res*. 2007;61(2):222–227. doi: <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000252438.65759.af>
55. Polin RA, Denson S, Brady MT. Epidemiology and diagnosis of health care-associated infections in the NICU. *Pediatrics*. 2012;129(4):e1104–e1109. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0147>
56. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011;128(3):595–610. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1330>
57. Subcommittee on urinary tract infection. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2–24 Months of Age. *Pediatrics*. 2016;138(6):e20163026. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3026>
58. Chiu CH, Michelow IC, Cronin J, et al. Effectiveness of a guideline to reduce vancomycin use in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(4):273–278. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182011d12>
59. Donnelly PC, Sutich RM, Easton R, et al. Ceftriaxone-Associated Biliary and Cardiopulmonary Adverse Events in Neonates: A Systematic Review of the Literature. *Paediatr Drugs*. 2017;19(1):21–34. doi: <https://doi.org/10.1007/s40272-016-0197-x>
60. Тапальский Д.В., Бонда Н.А. Acinetobacter baumannii: распространенность, спектр и динамика антибиотикорезистентности, чувствительность к комбинациям антибиотиков // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2018. — Т. 16. — № 3. — С. 286–291. — doi: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-3-286-291> [Tapalski DV, Bonda NA. Acinetobacter baumannii: prevalence, spectrum and dynamics of antimicrobial resistance, susceptibility to antibiotic combinations. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2018;16(3):286–291. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-3-286-291>]
61. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267–1284. doi: <https://doi.org/10.1086/425368>
62. Heath PT, Nik Yusoff NK, Baker CJ. Neonatal meningitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(3):F173–F178. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.88.3.f173>
63. Chadwick SL, Wilson JW, Levin JE, Martin JM. Cerebrospinal fluid characteristics of infants who present to the emergency department with fever: establishing normal values by week of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(4):e63–e67. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31820ad2ba>
64. Srinivasan L, Shah SS, Padula MA, et al. Cerebrospinal fluid reference ranges in term and preterm infants in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr*. 2012;161(4):729–734. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.051>
65. Thomson J, Sucharew H, Cruz AT, et al. Cerebrospinal Fluid Reference Values for Young Infants Undergoing Lumbar Puncture. *Pediatrics*. 2018;141(3):e20173405. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3405>
66. American Academy of Pediatrics. Serious neonatal bacterial infections caused by enterobacteriaceae (including septicemia and meningitis). In: *Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. 32nd ed. American Academy of Pediatrics; 2021. p. 311.
67. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18–e55. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>
68. Stocker M, Hop WC, van Rossum AM. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPinS): Effect of Procalcitonin-guided decision making on Duration of antibiotic Therapy in suspected neonatal early-onset Sepsis: A multi-centre randomized superiority and non-inferiority Intervention Study. *BMC Pediatr*. 2010;10:89. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-89>
69. Byington CL, Kendrick J, Sheng X. Normative cerebrospinal fluid profiles in febrile infants. *J Pediatr*. 2011;158(1):130–134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.07.022>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Шестак Евгений Вячеславович, к.м.н. [Evgenii V. Shestak, MD, PhD]; **адрес:** 620066, г. Екатеринбург, ул. Коммунальная, 3 [address: 3, Kommunistovskaya Str., Yekaterinburg, 620066, Russian Federation]; **телефон:** +7 (343) 374-51-27; **e-mail:** shestakev@yandex.ru; **eLibrary SPIN:** 1337-149

Ксенофонтова Ольга Леонидовна, к.м.н. [Olga L. Ksenofontova, MD, PhD]; **e-mail:** mail@ekpc-info.ru; **eLibrary SPIN:** 9965-8110

Ковтун Ольга Петровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Olga P. Kovtun, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** usma@usma.ru; **eLibrary SPIN:** 9919-9048

Старков Вадим Юрьевич [Vadim Yu. Starkov, MD]; **e-mail:** v.u.starkov@gmail.com