Инфекции, ассоциированные с оказанием медицинской помощи, у критически больных недоношенных новорожденных: эпидемиология, клиническая картина и диагностика в современных условиях

Никитина И.В.¹,
Герасимова А.В.²,
Иванова Л.А.²,
Крог-Йенсен О.А.^{1, 2},
Исаева Е.Л.¹,
Ленюшкина А.А.¹,
Припутневич Т.В.^{1, 3},
Дегтярев Д.Н.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования – изучить взаимосвязь клинических проявлений, лабораторных признаков системной воспалительной реакции с особенностями колонизации слизистых оболочек условно-патогенными микроорганизмами у недоношенных детей различного гестационного возраста при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи.

Материал и методы. В ходе проспективного исследования изучены клинические проявления, лабораторные признаки системной воспалительной реакции и особенности колонизации слизистых оболочек при развитии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у 50 недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, проходивших лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с января 2017 г. по декабрь 2018 г. В соответствии с гестационным возрастом все пациенты были разделены на 3 группы: 25–28, 29–32 и 33–36 нед.

Результаты. Установлено, что у новорожденных гестационного возраста ≤ 28 нед отмечались как наибольшая частота возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, так и максимальные по количеству и частоте регистрации изменения лабораторных маркеров системной воспалительной реакции. Регистрировались наиболее рано и являлись прогностически значимыми маркерами во всех группах новорожденных: повышение уровня прокальцитонина и нейтрофилез, которые наблюдались в среднем в половине случаев реализации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

У недоношенных новорожденных гестационного возраста > 32 нед изменения количества лабораторных маркеров системной воспалительной реакции были выражены в меньшей степени. Частота регистрации изолированного повышения одного из маркеров также увеличивалась с повышением гестационного возраста пациентов. При реализации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, среди пред-

Ключевые слова:

инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, недоношенный новорожденный, ОРПН, условно-патогенная микрофлора, микробиологический посев, системная воспалительная реакция, синдром системного воспалительного ответа

ставителей условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из зева и ануса, у недоношенных детей любого гестационного возраста преобладали грамположительные коагулазонегативные стафилококки, чаще всего – *Staphylococcus epidermidis*. Грамотрицательная флора была представлена различными видами семейства *Enterobacteriaceae* с преобладанием *Klebsiella pneumoniae* во всех группах детей. Выделение грибковой микрофлоры отмечалось лишь у глубоконедоношенных новорожденных. Во всех случаях грибковая микрофлора была представлена грибами вида *Malassezia furfur*.

Видовое разнообразие выделенных изолятов микроорганизмов, с которыми ассоциировано возникновение инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у глубоконедоношенных детей было выше по сравнению с младенцами, родившимися позднее 32 нед гестации, что может свидетельствовать о длительной госпитализации пациентов данных групп в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Никитина И.В., Герасимова А.В., Иванова Л.А., Крог-Йенсен О.А., Исаева Е.Л., Ленюшкина А.А., Припутневич Т.В., Дегтярев Д.Н. Инфекции, ассоциированные с оказанием медицинской помощи, у критически больных недоношенных новорожденных: эпидемиология, клиническая картина и диагностика в современных условиях // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8, № 3. С. 7–17. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-3-7-17>

Статья поступила в редакцию 03.04.2020. **Принята в печать** 02.09.2020.

Health care-associated infections in critically ill premature newborns: epidemiology, clinical features and diagnostics in modern conditions

Nikitina I.V.¹, Gerasimova A.V.²,
Ivanova L.A.², Krogh-Jensen O.A.^{1,2},
Isaeva E.L.¹, Lenyushkina A.A.¹,
Priputnevich T.V.^{1,3}, Degtyarev D.N.^{1,2}

¹ Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology National Medical Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 117997, Moscow, Russian Federation

The aim of this study was to investigate the interrelation between clinical manifestations, laboratory signs of a systemic inflammatory reaction, and features of colonization of the mucous membranes by opportunistic microorganisms in premature infants of various gestational age in cases of health care-associated infections.

Material and methods. During the prospective study 50 premature neonates older than 72 hours of age, received medical treatment in NICU from January 2017 to December 2018 were examined. In such a case of health care-associated infection clinical manifestations, laboratory signs of a systemic inflammatory reaction and features of mucosal colonization were studied.

The results. It was found that both the highest incidence of hospital-acquired infection (HAI) and the maximum of number and frequency laboratory changes (markers of a systemic inflammatory reaction) were noted in neonates of GA ≤28 weeks. They were recorded at the earliest and were prognostically significant markers in all groups of newborns: an increase in the level of procalcitonin and neutrophilia, which were observed on average in half of cases of infections associated with medical care.

In preterm neonates GA >32 weeks, changes in the number of laboratory changes (markers of systemic inflammatory response) were less pronounced. The frequency of an isolated elevation of one of the markers was increasing with gestational age. Among the representatives of opportunistic microorganisms isolated from the pharynx and anus, gram-positive coagulase-negative staphylococci prevailed in preterm infants of any gestational age, most often *Staphylococcus epidermidis*. Gram-negative flora was represented by various species of the *Enterobacteriaceae* family with a predominance of *Klebsiella pneumoniae* in all groups of children.

Identification of fungal microflora was observed only in very premature neonates. In all cases, it was represented by fungi of the species *Malassezia furfur*. The species diversity of microorganisms at the moment of HAI onset was higher in very premature infants compared to neonates born after 32 weeks, which may indicate a long hospitalization of patients of these groups in the NICU.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Keywords:

health care-associated infections, nosocomial infection, preterm newborn, NICU, conditionally pathogenic microorganisms, microbial seeding, systemic inflammatory reaction, systemic inflammatory response syndrome

For citation: Nikitina I.V., Gerasimova A.V., Ivanova L.A., Krogh-Jensen O.A., Isaeva E.L., Lenyushkina A.A., Priputnevich T.V., Degtyarev D.N. Health care-associated infections in critically ill premature newborns: epidemiology, clinical features and diagnostics in modern conditions. *Neonatology: news, opinions, training* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2020; 8 (3): 7–17. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-3-7-17> (in Russian)

Received 03.04.2020. **Accepted** 02.09.2020.

Выхаживание глубоконедоношенных детей – одно из наиболее приоритетных направлений реанимации новорожденных. Непрерывное совершенствование методов выхаживания увеличило показатели выживаемости среди данной категории детей. Вместе с тем использование высоких технологий в перинатологии предполагает длительное пребывание недоношенных детей в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Другой серьезной проблемой в ходе интенсивной терапии и выхаживания недоношенных новорожденных остается инвазивность многих методов обследования и лечения.

Несовершенство факторов иммунной защиты, связанное с морфофункциональной незрелостью таких детей, в совокупности с длительностью госпитализации и инвазивными процедурами создает предпосылки для реализации инфекционного процесса при колонизации слизистых оболочек верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта условно-патогенными микроорганизмами в условиях стационара [1, 2]. Это является наиболее частой причиной ухудшения клинического состояния новорожденных в возрасте старше 72 ч жизни – реализации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, под инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи (healthcare associated infection, ИСМП), понимают все случаи инфекции, связанные с оказанием любых видов медицинской помощи (в медицинских стационарных и амбулаторно-поликлинических, образовательных, санаторно-оздоровительных учреждениях, учреждениях социальной защиты населения, при оказании скорой медицинской помощи, помощи на дому и др.), а также случаи инфицирования медицинских работников в результате их профессиональной деятельности [3]. Альтернативным термином, используемым в неонатологической практике, является термин «нозокомиальная инфекция» [4].

При дифференциальной диагностике патологических состояний у новорожденных возникает ряд сложностей по причине неспецифичности симптомов и проявления данных состояний на фоне снижения общих адаптивных реакций, а также имеющейся у данной категории детей незрелости иммунной системы и склонности к быстрой генерализации инфекционных процессов. общепринятые стандарты диагностики врожденных инфекций и ИСМП в неонатологии включают комплексную оценку клинических симптомов инфекционного процесса и воспалительных изменений по результатам лабораторного обследования [5, 6]. В связи с этим представляется актуальным понимание особенностей клинических проявлений и изменения лабораторных маркеров системной воспалительной реакции при развитии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста (ГВ).

Знание о колонизации микроорганизмами слизистых оболочек недоношенных новорожденных – пациентов ОРИТН необходимо для своевременного предупреждения и рационального лечения бактериальных инфекций, возникающих в процессе выхаживания. По данным Neonatal Research Network, 70% случаев госпитальных инфекций ассоциированы с грамположительными микроорганизмами (при этом 48% – с коагулазонегативными стафилококками, CoNS), 18% – с граммотрицательными, 12% – с грибковыми инфекциями [7]. Схожие данные представлены и у отечественных авторов [2, 8]. Однако для ранней диагностики ИСМП у недоношенных новорожденных и своевременного назначения целенаправленной этиотропной антибактериальной терапии необходим постоянный мониторинг видового состава микробных популяций в отделениях для новорожденных лечебных учреждений.

Цель исследования – изучение взаимосвязи клинических проявлений, лабораторных признаков системной воспалительной реакции с особенностями колонизации слизистых оболочек условно-патогенными микроорганизмами у недоношенных детей разного ГВ при ИСМП.

Материал и методы

Проведено наблюдательное проспективное исследование, включавшее клинико-лабораторное и микробиологическое обследование 50 недоношенных детей, родившихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с января 2017 г. по декабрь 2018 г. Все включенные в исследование пациенты проходили лечение в условиях ОРИТН Центра и за время госпитализации развили 126 эпизодов ИСМП. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. После получения добровольного информированного согласия родителей у всех детей был осуществлен сбор биологического материала для исследования и хранения в биобанке.

В исследование были включены дети, рожденные на сроке беременности 25–36 нед, у которых отмечались эпизоды ухудшения клинического состояния в связи с развитием инфекционного процесса в возрасте более 72 ч жизни в процессе лечения и выхаживания в ОРИТН, и выписанные из стационара домой в удовлетворительном состоянии. В исследование не включали детей с критическими пороками сердца, множественными пороками развития, хромосомными аномалиями. В процессе выхаживания и лечения в ОРИТН у большинства пациентов исследуемой группы отмечалось несколько повторных эпизодов ухудшения клинического состояния, ассоциированных с развитием ИСМП. Летальных исходов, обусловленных ИСМП, среди обследованных пациентов не зарегистрировано.

Исходя из ГВ все дети, включенные в исследование, были разделены на 3 группы:

- 1-ю группу составили 12 недоношенных новорожденных ГВ 25–28 нед (36 ухудшений состояния, связанных с развитием ИСМП);
- 2-ю группу составили 28 недоношенных новорожденных ГВ 29–32 нед (78 случаев ухудшения состояния, связанных с развитием ИСМП);
- 3-ю группу составили 10 недоношенных новорожденных ГВ >32 нед (12 случаев ухудшения состояния, ассоциированных с развитием ИСМП).

Антропометрические показатели новорожденных оценивали по центильным таблицам Т.Р. Фэнтона. Вывод о задержке внутриутробного развития делали на основании значения массы тела <10-го процентиля.

При ухудшении клинического состояния ребенка в возрасте старше 72 ч жизни все новорожденные с целью диагностики инфекционного процесса были обследованы согласно протоколу, разработанному в ОРИТН Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и включающему анализ гемокультуры, рентгенологическое исследование органов грудной полости, оценку содержания белков острой фазы воспаления (СРБ), клинический анализ крови с определением абсолютного числа лейкоцитов, тромбоцитов, нейтрофилов и вычисление нейтрофильного индекса (НИ), а также количественное определение уровня прокальцитонина (ПКТ). Вывод о развитии ИСМП делали на основании выявления как минимум двух клинических и одного лабораторного признака, ассоциированного с развитием ССВО, либо обнаружения в ходе микробиологического обследования госпитальных штаммов УПМ [6, 9–11].

Клинико-лабораторные признаки инфекционных заболеваний, регистрировавшихся в периоде новорожденности у недоношенных детей (постконцептуальный возраст <44 нед), представлены в табл. 1 [6].

При клиническом наблюдении за пациентами обращали особое внимание на нарушения терморегуляции (повышение >38,5 °С или снижение <36 °С); снижение парциального насыщения крови кислородом; тахипноэ >60/мин или эпизоды апноэ, дыхательные нарушения различной степени выраженности, наличие разнокалиберных хрипов в легких, вялость, бледность, «мраморность» и сероватый колорит кожных покровов, угнетение, судороги или иные изменения неврологического состояния; вздутие живота, отсутствие усвоения энтерального кормления; тахикардию >180 в минуту или же брадикардию, глухость сердечных тонов; нестабильность показателей гемодинамики, снижение эффективности проводимой респираторной терапии.

К лабораторным маркерам системной воспалительной реакции, оценивавшимся в процессе исследования, относились: СРБ >5 мг/л, ПКТ >0,5 нг/мл, лейкоцитоз >20×10⁹/л или лейкопения <5×10⁹/л, нейтрофилез >7×10⁹/л или нейтропения (в зависимости от массы тела), НИ >0,2 и тромбоцитопения <150×10⁹/л.

Микробиологическое обследование недоношенных новорожденных проводили на базе лаборатории микробиологии отдела микробиологии, клинической фармаколо-

гии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по стандартным методикам. Культивирование образцов крови новорожденных выполняли с помощью автоматизированных гематологических анализаторов BacT/ALERT (bioMérieux, Франция) и VersaTREK (TREK Diagnostic Systems, Великобритания). Идентификацию микроорганизмов проводили с использованием время-пролетной масс-спектрометрии – MALDI-TOF MS на масс-спектрометре Autoflex III с программным обеспечением BioTyper версии 6.0 (Bruker Daltonics, Германия) и Sensititre (TREK Diagnostic Systems, Великобритания).

Микробиологические посевы крови и отделяемого со слизистой зева и ануса были взяты в 108 (85%) из 125 случаев ухудшений клинического состояния, ассоциированных с развитием ИСМП, у детей 3 изучаемых групп. В остальных случаях по техническим причинам сбор биоматериала для микробиологических посевов осуществить не удалось.

Посевы мочи контролировали при наличии показаний (в 27,7% случаев ухудшений в 1-й группе, 35,1% – во 2-й и 8,3% – в 3-й группе). Показанием к проведению посева мочи на стерильность являлось подозрение на развитие неонатальной инфекции мочевыводящих путей (наличие лейкоцитурии и бактериурии по данным общего анализа мочи у пациентов).

Показатели рассчитывали по отношению к количеству случаев ИСМП, выявленных в каждой группе новорожденных.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS версии 21.0 (IBM, США). Во всех подгруппах отмечалось распределение, отличное от нормального. Количественные признаки описывались медианами и квартилями [*Me* (*Q*₁; *Q*₃)], минимальным и максимальным значением (*min–max*). Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами их значений. Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием непараметрических тестов Манна–Уитни (*U*-test) и Краскела–Уоллиса. Для качественных признаков использовали χ^2 Пирсона (при величине ожидаемого явления >10), точный критерий Фишера (при величине ожидаемого явления <5), χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса (при величине ожидаемого явления >5, но <10). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости *p*<0,05.

Клиническая характеристика новорожденных с учетом ГВ представлена в табл. 2. Учитывая наблюдательный характер исследования и его цель (изучение лабораторных признаков ССВО и особенностей колонизации слизистых оболочек условно-патогенными микроорганизмами у недоношенных детей различного ГВ при ИСМП), группы заведомо различались по антропометрическим показателям и ГВ.

Результаты и обсуждение

Медиана массо-ростовых показателей и оценка по шкале Апгар у новорожденных, включенных в исследование, закономерно возрастали по мере увеличения срока гестации.

Таблица 1. Клинико-лабораторные признаки инфекционных заболеваний у новорожденных с постконцептуальным возрастом <44 нед

Клинические признаки	Лабораторные признаки
Измененная температура тела <ul style="list-style-type: none"> Температура тела <36 °С или гипертермия >38,5 °С И/ИЛИ нестабильность температуры тела 	Содержание лейкоцитов <ul style="list-style-type: none"> Лейкопения <5×10⁹/л ИЛИ лейкоцитоз в 1–2 с.ж. >30×10⁹/л; ≥3 с.ж. >20×10⁹/л Абсолютное количество нейтрофилов Нейтропения ИЛИ нейтрофилез >20×10⁹/л в 1×2 с.ж.; >7×10⁹/л после 3 с.ж.
Проявления сердечно-сосудистой недостаточности <ul style="list-style-type: none"> Брадикардия ИЛИ тахикардия (средняя частота сердечных сокращений >180 в минуту) Другие нарушения ритма Артериальная гипотензия «Мраморность» кожных покровов Централизация кровообращения с нарушением перфузии кожи (симптом белого пятна >3 с) 	Отношение доли юных форм к общему относительному количеству нейтрофилов (нейтрофильный индекс) >0,2
Респираторные нарушения <ul style="list-style-type: none"> Эпизоды апноэ, И/ИЛИ эпизоды тахипноэ, И/ИЛИ нарастание потребности в кислороде Потребность в респираторной поддержке 	Особенности морфологии нейтрофилов (исследуется в сомнительных случаях) <ul style="list-style-type: none"> Токсическая зернистость Вакуолизация Появление телец Доли (базофильные участки в цитоплазме)
Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта <ul style="list-style-type: none"> Отсутствие усвоения питания Вздутие живота Ослабление или отсутствие перистальтики при аускультации 	Тромбоцитопения <150×10 ⁹ /л
Проявления острого почечного повреждения <ul style="list-style-type: none"> Снижение диуреза <0,5 мл/кг в час в 1-е с.ж., <1 мл/кг в час в возрасте старше 1-х суток жизни 	Повышение маркеров ССВО <ul style="list-style-type: none"> Уровень СРБ >5 мг/л И/ИЛИ уровень прокальцитонина выше нормативных значений
Изменения кожи и подкожной клетчатки <ul style="list-style-type: none"> Сероватый колорит кожных покровов Склерема 	Метаболический ацидоз <ul style="list-style-type: none"> Лактат >2 ммоль/л
Неврологические проявления <ul style="list-style-type: none"> Вялость ИЛИ раздражительность Гипотензия Гиперестезия ИЛИ судороги 	Эпизоды интолерантности к глюкозе, зарегистрированные как минимум дважды (при соответствующей возрасту скорости поступления глюкозы) <ul style="list-style-type: none"> Гипогликемия <2,6 ммоль/л Гипергликемия >10 ммоль/л
Проявления геморрагического синдрома	

Примечание. с.ж. – сутки жизни. Расшифровка остальных аббревиатур дана в тексте.

Количество эпизодов развития ИСМП, напротив, снижалось при приближении ГВ пациентов к доношенному.

Как известно, клиническая картина ИСМП у новорожденных весьма неспецифична.

Важно отметить, что лабораторные показатели в исследуемой группе пациентов варьировали от минимально выраженных признаков системной воспалительной реакции до максимально выраженных сдвигов маркеров. При минимально выраженных лабораторных маркерах системной воспалительной реакции вывод о наличии ИСМП у пациентов исследуемой группы делался на основании комбинации данных клинической картины и выявления госпитальных штаммов УПМ.

В табл. 3 представлено количество лабораторных маркеров системной воспалительной реакции, выявленных при обследовании новорожденных 3 групп в связи с реализацией эпизодов ИСМП в зависимости от ГВ.

Обращает на себя внимание тот факт, что в 5 (13,9%) из 36 случаев ИСМП у новорожденных 1-й группы, в 11 (14,1%) из 78 детей 2-й группы и в 2 (16,7%) из 12 детей 3-й группы отсутствовали лабораторные изменения маркеров системной воспалительной реакции. Полученные показатели оказались сопоставимы вне зависимости от срока гестации. Вывод о развитии ИСМП у данной когорты новорожденных делали на основании установления причинно-следственной

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	1-я группа 25-28 нед (n=12)		2-я группа 29-32 нед (n=28)		3-я группа >32 нед (n=10)		p
	Me (Q ₁ -Q ₃)	min-max	Me (Q ₁ -Q ₃)	min-max	Me (Q ₁ -Q ₃)	min-max	
Гестационный возраст, нед	27 (26,75-28)	25-28	30 (29-31)	29-32	33 (33-33,75)	33-36	<0,05*
Масса тела, г	977,5 (832,75-1019,75)	740-1160	1120 (940-1262,5)	560-2390	1492 (1419,75-1932,5)	930-2370	<0,05*
Длина тела, см	34 (32,75-35,25)	30-37	37 (33-40)	28-43	40 (38-41,5)	35-46	<0,05*
Оценка по шкале Апгар, баллы:							
1 мин	5,5 (4,75-6)	2-7	6 (6-7)	3-7	7 (6-7)	6-8	<0,05**
5 мин	7 (6-7,25)	5-8	7 (7-7,25)	4-8	8 (7,25-8)	7-8	<0,05**
Количество ухудшений	3 (2,75-3,25)	1-5	2,5 (1-3)	1-10	1 (1-1)	1-2	<0,05*

Примечание. * – сравнение нескольких независимых групп проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, различия были статистически значимыми. Для массы тела показатель $p=0,045$ при сравнении 1-й группы; ** – оценка по шкале Апгар значимо не различалась между 1-й и 2-й группами; 2-й и 3-й группами.

связи между ухудшением клинического состояния пациентов и обнаружением госпитальных штаммов УПМ в посевах крови на стерильность, а также в посевах отделяемого со слизистых зева и ануса.

Частота регистрации изолированного увеличения одного из маркеров увеличивалась с повышением ГВ пациентов. Повышение 3 и более маркеров системной воспалительной реакции отмечалось максимально часто у пациентов 1-й группы и не встречалось у детей 3-й группы, чей ГВ составлял >32 нед.

На рис. 1 представлены наиболее выраженные изменения маркеров системной воспалительной реакции у новорожденных исследуемых групп в зависимости от срока гестации.

Среди обследованных детей повышение уровня ПКТ выявлялось в 3 раза чаще, чем повышение СРБ во всех группах новорожденных [ПКТ – 63 (50%) из 126 vs СРБ – 21 (16,7%) из 126 ($p<0,001$)]. Это может быть обусловлено особенностями биосинтеза и биodeградации данного медиатора ССВО: повышение ПКТ в ответ на манифестацию инфекции происходит в течение 2–4 ч, СРБ – 10–12 ч [12–14]. Под влиянием провоспалительных стимуляторов активизируется экстратиреоидная выработка ПКТ, в том числе и в лейкоцитах [15]. Так, в исследовании Zeni и соавт. была показана тесная корреляция между повышением уровня ПКТ

и уровнями фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкинами (ИЛ) -6, -8 [16]. По мнению авторов, уровни ПКТ повышаются следом за уровнями провоспалительных цитокинов; это дало основание авторскому коллективу предполагать, что продукция ПКТ при системном воспалении стимулируется этими цитокинами. Авторы пришли к выводу, что повышение уровня ПКТ в сыворотке крови регулируется цитокинами ФНО, ИЛ-6. С-реактивный белок и сывороточный амилоид продуцируются в ответ на те же стимулы, но более медленно.

По результатам проведенного нами исследования 2-е место по частоте повышения во всех группах занимал нейтрофилез. Как показано на рис. 1, повышение уровня лейкоцитов отмечалось у пациентов 1-й и 2-й групп и не встречалось у новорожденных более старшего ГВ. Лейкоцитоз регистрировался значительно чаще у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й и 3-й [в 14/36 (38,9%) случаев vs 23/78 (29%) vs 0/12 (0%) соответственно, $p<0,05$]. Интересно отметить, что при этом тромбоцитопения регистрировалась несколько реже у пациентов всех исследуемых групп. Лейкопения, нейтропения и повышение нейтрофильного индекса были зарегистрированы в единичных случаях в 1-й и 2-й группах и отсутствовали в 3-й группе пациентов. Как известно, эти показатели обладают достаточно высокой отрицательной прогностической значимостью при диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных [17].

Таблица 3. Количество позитивных лабораторных маркеров системной воспалительной реакции, выявленных при реализации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста

Количество показателей	1-я группа (n=36)		2-я группа (n=78)		3-я группа (n=12)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
0	5	13,9	11	14,1	2	16,7	0,96
1	6	16,7	28	35,9	7	58,3	0,02*
2	6	16,7	19	24,4	3	25,0	0,87
3	12	33,3	18	23,1	–	–	0,09
4	4	11,1	1	1,3	–	–	0,04*
5	3	8,3	1	1,3	–	–	0,11

* – различия считали статистически значимыми при $p\leq 0,05$. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

При изучении микробиологических посевов биоматериала из стерильных локусов у детей всех групп положительная гемокультура была получена в большем числе случаев у пациентов 1-й группы, чем во 2-й и 3-й группах (13,8 vs 9,2 vs 9,1%), однако данные различия не явились статистически значимыми ($p=0,71$). Положительная гемокультура у новорожденных 1-й группы в 60% случаев ($n=3$) была представлена грамположительными коагулазонегативными стафилококками – *Staphylococcus epidermidis* и в 40% случаев ($n=2$) – грибами вида *Malassezia furfur*. У новорожденных 2-й группы в 4 (57,1%) случаях из крови также была выделена грамположительная флора, преобладали коагулазонегативные стафилококки *Staphylococcus epidermidis* (75%), в 1 (25%) случае был выделен *Staphylococcus aureus*. Рост грибковой микрофлоры, представленной также грибами вида *Malassezia furfur*, был получен в 3 (42,9%) случаях. В 3-й группе в 1 случае из крови был выделен *Staphylococcus epidermidis*.

При анализе положительной уринокультуры у новорожденных 1-й группы все случаи были представлены грибами вида *Malassezia furfur* (4 из 10 взятых образцов). Во 2-й группе положительная уринокультура была получена в 13 (48,1%) из 27 образцов мочи, преобладала грибковая флора: *Malassezia furfur* была выделена в 11 (84,6%) из 13 случаев, у 1 ребенка была обнаружена *Candida parapsilosis* (7,7%); еще в 1 случае была выделена микробная ассоциация *Staphylococcus aureus* + *Enterococcus faecalis*. У новорожденных 3-й группы положительных результатов посева мочи не получено.

При анализе результатов посева отделяемого со слизистых оболочек зева и ануса положительный результат также чаще отмечался у детей из 1-й исследуемой группы по сравнению с новорожденными 2-й и 3-й групп (80,6 vs 63,4 vs 72,7% и 80,6 vs 65,3 vs 63,6% соответственно, однако различия также не достигали статистической значимости, $p=0,5$) (рис. 2).

Микробиологический пейзаж в 3 исследуемых группах новорожденных был представлен преимущественно грамположительными стафилококками (52,4; 56,3 и 55,6% всех обнаруженных микроорганизмов). В меньшем количестве отмечалось наличие грамотрицательной (28,1; 23,6; 44,4%) и грибковой флоры (19,5; 23,6; 0% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно). Следует отметить, что выделение грибковой микрофлоры отмечалось лишь у недоношенных новорожденных, родившихся до 32 нед гестации (рис. 3).

При анализе выделенной микрофлоры среди обнаруженных грамположительных микроорганизмов у новорожденных во всех группах отмечалось преобладание коагулазонегативных стафилококков, в большинстве своем представленных *Staphylococcus epidermidis* (46,5; 56,8; 70%). Грамотрицательная флора была представлена различными микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* с преобладанием *Klebsiella pneumoniae* (73,9 vs 26,5 vs 100%) во всех группах детей (рис. 4, 5).

В нашем исследовании рост грибковой микрофлоры был обнаружен у $1/5$ всех новорожденных 1-й и 2-й групп, которая во всех случаях была представлена грибами вида *Malassezia furfur* (19,5 и 20,1% соответственно). По совре-

Рис. 1. Частота регистрации изменений лабораторных маркеров системной воспалительной реакции у новорожденных в зависимости от гестационного возраста

* $p=0,015$, отмечались статистически достоверные различия частот (1-я группа vs 3-й и 2-я группа vs 3-я); CRP – С-реактивный белок; ПКТ – прокальцитонин.

менным литературным данным, сведения о выявлении *Malassezia furfur* как микроорганизмов, вызывающих ИСМП у глубоконедоношенных детей, появились в последние годы [18]. Известно, что грибы данного вида, с одной стороны, крайне сложно культивируются и демонстрируют отсутствие роста на обычных питательных средах, с другой стороны, могут вызывать тяжелый грибковый сепсис у глубоконедоношенных детей. Отсутствие публикаций о *Malassezia furfur* как о причинных возбудителях ИСМП у новорожденных из других стационаров, возможно, связано с трудностями лабо-

Рис. 2. Количество положительных посевов при реализации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов исследуемых групп

Рис. 3. Микробиологический пейзаж у новорожденных исследуемых групп

ракторной диагностики этого дрожжевого гриба. Распространенность *Malassezia furfur* в ОРИТН других лечебных учреждений требует дальнейшего изучения.

В ходе проведенного анализа уровня лабораторных маркеров системной воспалительной реакции у недоношенных новорожденных различного ГВ при манифестации ИСМП в зависимости от вида выделяемой микрофлоры были выявлены следующие закономерности. В 1-й и 2-й группах отмечалось превалирование повышения ПКТ и уровня нейтрофилов при ИСМП, обусловленных как грамположительной, так и грамотрицательной, а также грибковой микрофлорой.

У детей 3-й группы при выделении грамположительной и грамотрицательной микрофлоры наблюдалось более выраженное повышение показателей СРБ и ПКТ по сравнению с детьми из 1-й и 2-й групп, что с большей вероятностью отражает повышение иммунологической зрелости пациентов при увеличении срока гестации. Как было показано ранее, степень иммунологической зрелости пациентов находится в прямой зависимости именно от ГВ, а не от массы тела при рождении [19].

Таким образом, у недоношенных новорожденных ГВ ≤ 28 нед отмечались как наибольшая частота эпизодов ИСМП, так и выраженные изменения наибольшего числа маркеров системной воспалительной реакции. Поскольку онтогенез иммунной системы коррелирует с ГВ плода, иммунная система глубоко недоношенных детей характеризуется количественным и качественным дефицитом факторов врожденного и адаптивного иммунитета по сравнению с детьми, родившимися в срок. Следствием этого является более частая генерализация инфекционного процесса у недоношенных новорожденных по сравнению с детьми более старшего ГВ [19, 20]. Действительно, глубоко недоношенные дети – совершенно особая, наиболее сложная для курации категория пациентов в силу высокой частоты возникновения ИСМП, трудностей их дифференциальной диагностики, отсутствия универсальных диагностических маркеров и, как следствие, высоких показателей летальности.

Самыми ранними и наиболее прогностически значимыми маркерами манифестации ИСМП во всех группах новорожденных являлись повышение уровня ПКТ и нейтрофилез, которые наблюдались в среднем в половине случаев.

Рис. 4. Спектр грамположительных микроорганизмов, выделенных у недоношенных новорожденных исследуемых групп со слизистых оболочек зева и ануса

Рис. 5. Спектр грамотрицательных микроорганизмов, выделенных у недоношенных новорожденных исследуемых групп со слизистых оболочек зева и ануса

Определение уровня ПКТ в динамике может быть целесообразно для контроля течения болезни и эффективности проводимой антибактериальной терапии. По мнению отдельных исследователей, использование ПКТ-теста с целью мониторинга эффективности антимикробной терапии позволяет существенно снизить микробную нагрузку на пациента [21]. Как нами было показано ранее, нормализация уровня ПКТ может быть объективным критерием для принятия решения о завершении проводимой антибактериальной терапии [22].

У новорожденных ГВ >32 нед лабораторные отклонения были выявлены в отношении меньшего количества маркеров, более чем в 50% случаев зарегистрировано изолированное повышение лишь одного из показателей, поэтому у данной группы детей при подозрении на манифестацию инфекционного процесса наряду с оценкой маркеров системной воспалительной реакции следует обращать более пристальное внимание на динамику клинического состояния. Очевидно, диагностика ИСМП в ОРИТН должна проводиться на основании детального анализа совокупности изменений клинического состояния новорожденных, данных лабораторного и инструментального обследования, а также результатов регулярно проводимого микробиологического мониторинга.

При реализации ИСМП среди причинных микроорганизмов, выделенных в гемокультуре, преобладали грамположительные коагулазонегативные стафилококки, а у глубоконедоношенных новорожденных 1-й и 2-й групп также была выявлена грибковая микрофлора, представленная грибами вида *Malassezia furfur*. В уринокультуре, напротив, преобладали грибы, преимущественно *Malassezia furfur*. При анализе микрофлоры, выделенной из зева и ануса, у недоношенных исследуемых групп преобладали грамположительные коагулазонегативные стафилококки, наиболее часто – *Staphylococcus epidermidis*. Полученные нами данные полностью согласуются с результатами проведенных ранее зарубежных исследований [23]. Грамотрицательная флора определялась значительно реже и была представлена различными видами семейства *Enterobacteriaceae* с преобладанием

Klebsiella pneumoniae во всех группах детей. Выделение грибковой микрофлоры отмечалось только у глубоконедоношенных новорожденных 1-й и 2-й групп и во всех случаях было представлено исключительно грибами вида *Malassezia furfur*.

Видовое разнообразие выделенных изолятов микроорганизмов, с которыми ассоциировано возникновение ИСМП, у глубоконедоношенных детей 1-й и 2-й групп было выше, что может свидетельствовать о значительной длительности госпитализации пациентов данных групп в ОРИТН. Учитывая, что в исследовании представлены результаты анализа эпизодов ИСМП за 2-летний период, различия в видовом разнообразии микроорганизмов, колонизирующих слизистые оболочки зева и ануса у новорожденных в зависимости от ГВ, могут быть связаны как с особенностями циркуляции госпитальных штаммов в ОРИТН, так и с определенными отличиями в технологиях выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела и недоношенных более старшего ГВ, разной степенью колонизационной резистентности слизистых оболочек недоношенных новорожденных при различной их морфофункциональной зрелости. Выявленные нами закономерности требуют уточнения путем продолжения исследований на большей выборке новорожденных.

Данное исследование позволило изучить взаимосвязь клинических проявлений, лабораторных признаков системной воспалительной реакции с особенностями колонизации слизистых оболочек УПМ у недоношенных детей различного ГВ при ИСМП.

Понимание механизмов возникновения и особенностей реализации системной воспалительной реакции при манифестации ИСМП у недоношенных новорожденных позволит оптимизировать их раннюю диагностику, снизить показатели летальности и улучшить результаты выхаживания пациентов. Современный комплексный подход к проблеме нозокомиальных инфекций даст возможность разработать и внедрить в ежедневную клиническую практику лечебных учреждений доступные алгоритмы и протоколы диагностики ИСМП у новорожденных.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Никитина Ирина Владимировна (Irina V. Nikitina) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 Института неонатологии и педиатрии, заведующая учебной частью, доцент кафедры неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: i_nikitina@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1103-1908>

Герасимова Анастасия Владимировна (Anastasiya V. Gerasimova) – клинический ординатор 2-го года кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: bond95nastasya32@yandex.ru

Иванова Любовь Александровна (Lyubov A. Ivanova) – клинический ординатор 2-го года кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: lyubov.filina.95@mail.ru

Круг-Йенсен Ольга Александровна (Olga A. Krogh-Jensen) – кандидат медицинских наук, врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: olgaborisevich@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5178-5659>

Ленюшкина Анна Алексеевна (Anna A. Lenushkina) – кандидат медицинских наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии № 2 Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: a-lenushkina@yandex.ru

Исаева Елена Леонидовна (Elena L. Isaeva) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии отдела микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: e_isaeva@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6224-8202>

Припутневич Татьяна Валерьевна (Tatiana V. Priputnevich) – доктор медицинских наук, заведующая отделом микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: t_priputnevich@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4126-9730>

Дегтярев Дмитрий Николаевич (Dmitriy N. Degtyarev) – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

E-mail: d_degtyarev@oparina4.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

ЛИТЕРАТУРА

1. Cortese F., Scicchitano P., Gesualdo M., Filaninno A., De Giorgi E., Schettini F. et al. Early and late infections in newborns: where do we stand? A Review. *Pediatr Neonatol.* 2016. Vol. 57, N 4. P. 265–273. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.09.007>
2. Любасовская Л.А., Припутневич Т.В., Анкирская А.С., Дегтярев Д.Н. и др. Особенности микробной колонизации новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2013. Т. 58, № 3. С. 87–91.
3. Национальная Концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 6 ноября 2011 г.). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70000121/>
4. Lee H.C., Chien A.T., Bardach N.S., Clay T., Gould J.B., Dudley R.A. The impact of statistical choices on neonatal intensive care unit quality ratings based on nosocomial infection rates // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011. Vol. 165, N 5. P. 429–434. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.41>
5. Ионов О.В., Крохина К.Н., Горбачева Л.М. и др. Является ли лейкоцитоз значимым диагностическим маркером инфекционно-воспалительных заболеваний у недоношенных новорожденных в возрасте старше 72 ч жизни? // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2016. № 1. С. 81–88.
6. Ионов О.В., Никитина И.В., Зубков В.В., Митрохин С.Д., Крохина К.Н., Киртбая А.Р. и др. Порядок обследования новорожденных с подозрением на инфекционную патологию и правила назначения антибактериальной терапии, принятые в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014. № 1. С. 95–106.
7. Stoll B.J., Hansen N., Fanaroff A.A., Wright L.L., Carlo W.A., Ehrenkranz R.A., et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network // *Pediatrics.* 2002. Vol. 110, N 2, Pt 1. P. 285–291. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.110.2.285>
8. Наумкина Е.В., Пахалкова Е.В., Пядочкина Т.В., Абросимова О.А. Микробиологический мониторинг в отделениях перинатального центра // *Мать и Дитя в Кузбассе.* 2018. № 1. С. 23–27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiologicheskii-monitoring-v-otdeleniyah-perinatalnogo-tsentra> (дата обращения: 05.02.2020).
9. Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г. Неонатология. Практические рекомендации / пер. с нем. Москва : Медицинская литература, 2011. 592 с. ISBN: 978-5-91803-003-5.
10. Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Никитина И.В., Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Ионов О.В. и др. Инвазивный кандидоз у новорожденных : учебное пособие. Москва : ООО «Бионика Медиа», 2019. 24 с.
11. Клинические рекомендации. Неонатология / под ред. Володина Н.Н., Дегтярева Д.Н., Крючко Д.С. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 251–278.
12. Weitkamp J.-H., Aschner J.L. Diagnostic use of C-reactive protein (CRP) in assessment of neonatal sepsis // *NeoReviews* November. 2005. Vol. 6, N 11. P. e508–e515. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.6-11-e508>
13. Auriti C., Fiscarelli E., Ronchetti M.P. et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2012. Vol. 97, N 5. P. F368–F370. DOI: <https://doi.org/10.1136/fetalneonatal-2010-194100>
14. Pontrelli G., De Crescenzo F., Buzzetti R. et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2017; (302). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2396-7>
15. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new innovative infection parameter. *Biochemical and clinical aspects.* Stuttgart, 2000. 196 p.
16. Zeni F. et al. Serum procalcitonin in sepsis: relation to severity and cytokines (TNF, IL-6, IL-8), 34th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, 04-07.10.1994.
17. Приходько Н.А. Совершенствование диагностики, профилактики и лечения инвазивных микозов у недоношенных новорожденных в условиях стационара : автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016.
18. Голубцова Ю.М., Дегтярев Д.Н. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению раннего неонатального сепсиса // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014. № 2. С. 15–25.
19. Melville J.M., Moss T.J. The immune consequences of preterm birth // *Front. Neurosci.* 2013. Vol. 7. P. 79. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00079>
20. Никитина И.В., Жукова А.С., Ванько Л.В., Вторушина В.В., Матвеева Н.К., Кречетова Л.В. и др. Особенности цитокинового статуса у недоношенных новорожденных с заболеваниями легких инфекционного и неинфекционного генеза // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2018. Т. 6. № 4. С. 16–23. DOI: <https://doi.org/10.2441/2308-2402-2018-14002>
21. Hayashi J., Paterson D.L. Strategies for reduction in duration of antibiotics use in hospitalized patients // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 52, N 10. P. 1232–1240.
22. Никитина И.В., Ионов О.В., Милая О.В. Прокальцитонин в диагностике инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014. № 4. С. 96–103.
23. Dong Y., Speer C.P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2015. Vol. 100, N 3. P. F257–263. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306213>

REFERENCES

1. Cortese F., Scicchitano P., Gesualdo M., Filaninno A., De Giorgi E., Schettini F., et al. Early and late infections in newborns: where do we stand? A Review. *Pediatr Neonatol*. 2016; 57 (4): 265–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.09.007>
2. Lyubasovskaya L.A., Priputnevich T.V., Ankirskaya A.S., Degtyarev D.N., Antonov A.G., Ionov O.V., et al. Features of microbial colonization in neonatal intensive care unit babies. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of perinatology and pediatrics]. 2013; 58 (3): 87–91. (in Russian)
3. National concept for the prevention of infections associated with the provision of medical care (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on November 6, 2011). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70000121/>
4. Lee H.C., Chien A.T., Bardach N.S., Clay T., Gould J.B., Dudley R.A. The impact of statistical choices on neonatal intensive care unit quality ratings based on nosocomial infection rates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011; 165 (5): 429–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archpediatrics.2011.41>
5. Ionov O.V., Krokhina K.N., Gorbacheva L.M., et al. Leukocytosis: a new important diagnostic marker for inflammatory infection in premature neonates older than 72 hours of age. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2016; (1): 81–8. (in Russian)
6. Ionov O.V., Nikitina I.V., Zubkov V.V., Mitrokhin S.D., Krokhina K.N., Kirtbaya A.R., et al. The procedure for examination of newborns suspected of infectious pathology and rules of antibacterial therapy, adopted at Department of resuscitation and intensive therapy of newborn at Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2014; (1): 95–106. (in Russian)
7. Stoll B.J., Hansen N., Fanaroff A.A., Wright L.L., Carlo W.A., Ehrenkranz R.A., et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002; 110 (2 Pt 1): 285–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.110.2.285>
8. Naumkina E.V., Pakhalkova E.V., Piadochkina T.V., Abrosimova O.A. Microbiological monitoring in the Departments of the Perinatal Center. *Mat' i ditya v Kuzbasse* [Mother and Baby in Kuzbass]. 2018; (1): 23–7. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikrobiologicheskii-monitoring-v-otdel-niyah-perinatalnogo-tsentra> (date of access: 05.02.2020)
9. Roosz R., Gentsel'-Borovicheni O., Prokitt G. Neonatology. Practical recommendations. Translation from German. Moscow: Medical Literature; 2011: 592 p. ISBN: 978-5-91803-003-5. (in Russian)
10. Zubkov V.V., Degtyarev D.N., Nikitina I.V., Priputnevich T.V., Lyubasovskaya L.A., Ionov O.V. and other Invasive candidiasis in newborns: a tutorial. Moscow: LLC "Bionica Media"; 2019: 24 p. (in Russian)
11. Clinical guidelines. Neonatology. Edited by N.N. Volodin, D.N. Degtyarev, D.S. Kryuchko. Moscow: GEOTAR-Media; 2019: 251–78. (in Russian)
12. Weitkamp J.-H., Aschner J.L. Diagnostic use of C-reactive protein (CRP) in assessment of neonatal sepsis. *NeoReviews* November. 2005; 6 (11): e508–15. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.6-11-e508>
13. Auriti C., Fiscarelli E., Ronchetti M.P., et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97 (5): F368–70. DOI: <https://doi.org/10.1136/fetalneonatal-2010-194100>
14. Pontrelli G., De Crescenzo F., Buzzetti R., et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017; (302). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2396-7>
15. Meisner M. Procalcitonin (PCT): A new innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Stuttgart; 2000: 196 p.
16. Zeni F., et al. Serum procalcitonin in sepsis: relation to severity and cytokines (TNF, IL-6, IL-8), 34th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, 04-07.10.1994.
17. Prihodko N.A. Improvement of diagnostics, prevention and treatment of invasive mycoses in premature infants in a hospital setting: Abstract of Dis. Moscow; 2016. (in Russian)
18. Golubtsova Yu.M., Degtyarev D.N. Modern approaches to preventing, diagnosing, and treating early-onset neonatal sepsis. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2014; (2): 15–25. (in Russian)
19. Melville J.M., Moss T.J. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci*. 2013; 7: 79. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00079>
20. Nikitina I.V., Zhukova A.S., Vanko L.V., Vtorushina V.V., Matveeva N.K., Krechetova L.V., et al. Cytokine status of preterm newborns with infectious and noninfectious diseases. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2018; 6 (4): 16–23. DOI: <https://doi.org/10.2441/2308-2402-2018-14002> (in Russian)
21. Hayashi J., Paterson D.L. Strategies for reduction in duration of antibiotics use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 (10): 1232–40.
22. Nikitina I.V., Ionov O.V., Milaya O.V. Procalcitonin in the diagnosis of infectious and inflammatory diseases in newborns. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2014; (4): 96–103. (in Russian)
23. Dong Y., Speer C.P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015; 100 (3): F257–63. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306213>