

REFERENCES

1. Cooke, R. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infant. In: Importance of growth for health and development / R. Cooke // Nestle Nutrition Institute Workshop series Pediatric Program. — 2010. — Vol. 65. — P.85—95.
2. Bloomfield, F.H. How is maternal nutrition related to preterm birth? / F.H. Bloomfield // Ann. Rev. Nutr. — 2011. — № 31. — P.235—261.
3. Maternal and postweaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to high-fat diet in male offspring / K. Page, R. Malik, J. Ripple [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2009. — № 297. — P.1048—1057.
4. Timing of nutritional interventions in the very-low-birth-weight infants: optimal neurodevelopment compared with the onset of the metabolic syndrome / H. Lafeber, M. van de Lagemat, J. Rotteveel [et al.] // AJCN. — 2013. — № 98. — P.556—600.
5. Heird, W. Early use of parenteral amino acids; Nutrition of the very low birthweight, Nutrition Workshop Series, Pediatric Programme, infant Nestle / W. Heird; E.E. Ziegler, A. Lucas, G.E. Moro [et al.]. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999. — Vol. 43. — P.53—68.
6. Nitrogen balance and plasma amino acids in the evaluation of protein sources for extremely low birth weight infants // Nutrition of the very low birth weight infants / J. Rigo, G. Putet, J.C. Picard [et al.]; E. Ziegler, A. Lucas, G. Moro // NNW series. — 1999. — № 43. — P.112—118.
7. Berseth, C.L. Feeding and maturation of gut motility // Nutrition of the very low birth weight infants / C.L. Berseth, E. Ziegler, A. Lucas, G. Moro // NNW series. — 1999. — № 43. — P.211—217.
8. Ziegler, E.E. Tropic Feeds // Nutrition of the very low birth weight infants / E.E. Ziegler, E. Ziegler, A. Lucas, G. Moro // NNW series. — 1999. — № 43. — P.233—244.
9. Owens, L. Minimal enteral feeding induces maturation of intestinal motor function but not mucosal growth in neonatal dogs / L. Owens, D. Burrin, C. Berseth // J. Nutr. — 2002. — № 132. — P.2717—2722.
10. Enteral feeding induces diet-dependent mucosal dysfunction and necrotizing enterocolitis in preterm pigs on parenteral nutrition / C. Bjornvad, T. Thymann, N. Deutz [et al.] // Am. J. Physiol. Gastroint. Liver Physiol. — 2008. — № 295. — P.1092—1103.
11. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely low birth infants / R. Ehrenkranz, A. Das, L. Wraga [et al.] // Pediatr. Res. — 2011. — № 69(6). — P.522—529.
12. First week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcome in extremely low birth weight infants / B. Stephens, R. Walden, R. Gargus [et al.] // Pediatrics. — 2009. — № 123. — P.1337—1343.
13. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants / R. Ehrenkranz, A. Dusick, B. Vohr [et al.] // Pediatrics. — 2006. — № 117. — P.1253—1261.
14. Alterations in the host defense properties of human milk following prolong storage or pasteurization / H. Akinbi, J. Meinen-Derr, K. Auer [et al.] // JPGN. — 2010. — № 51. — P.347—352.
15. Protein profiles in breast milk from mothers delivering term and preterm babies / T. Velona, L. Abbiati, B. Beretta [et al.] // Ped. Res. — 1999. — № 45. — P.658—663.
16. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk / Castellote C., Casillas R., Ramirez-Santana C. [et al.] // J. of Nutrition. — 2011. — № 141. — P.1181—1187.
17. Human milk sIgA molecules contain various combination of different antigen-binding sites resulting in multiple binding specificity of antibodies and enzymatic activities of abzymes / S. Sedykh, V. Buneva, A. Nevinsky // PLOS ONE. — 2012. — № 7. — P.48756—48771.
18. Influence of insulin-like growth factor 1 and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants / I. Hansen-Pupp, C. Lofqvist, S. Polberger [et al.] // Ped. Res. — 2011. — № 69. — P.448—453.
19. Maternal breast milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease / M.M. Gronlund, M. Guimonde, K. Laitinen [et al.] // Clin. Exp. Allergy. — 2007. — № 37(12). — P.1764—1772.
20. Diaz-Gomez, M. Breast feeding and growth factors in preterm newborn infants / M. Diaz-Gomez, D. Barroso // JPGN. — 1997. — № 24. — P.322—327.
21. Human milk: a source of more life than we imagine / P. Jeurink, J. van Bergenhenegouwen, E. Jimenez [et al.] // Beneficial Microbes. — 2013. — № 4(1). — P.17—30.
22. Bacterial Diversity in Meconium of Preterm Neonates and Evolution of Their Fecal Microbiota during the First Month of Life / L. Moles, M. Gómez, H. Heilig [et al.] // PLoS ONE. — 2013. — № 8(6). — P.66986. — URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0066986>
23. Conditions of bifidobacteria colonization in preterm infants: a prospective analysis / M.J. Butel, A. Suau, F. Campeotto [et al.] // JPGN. — 2007. — № 44. — P.57—582.
24. Growth in VLBW infants fed predominantly fortified maternal and donor human milk diets: a retrospective cohort study / T. Colazy, S. Carlson, A. Saftlas [et al.] // BMC Pediatrics. — 2012. — № 12. — P.124—133.
25. Nutrient enrichment of mother's milk and growth of very preterm infants after hospital discharge / G. Zachariassen, J. Faerk, B. Hass [et al.] // Pediatrics. — 2011. — № 127. — P.995—1003.

© X.C. Хаертынов, М.А. Сатрутдинов, Е.А. Агафонова, 2013

УДК 616.94-053.31

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСА

ХАЛИТ САУБАНОВИЧ ХАЕРТЫНОВ, канд. мед. наук, доцент кафедры детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8-903-342-96-27, e-mail: khalit65@rambler.ru

МАРАТ АЛЬБЕРТОВИЧ САТРУТДИНОВ, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, зав отделением реанимации новорожденных Детской республиканской клинической больницы, Казань, e-mail: maratsat@mail.ru

ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА АГАФОНОВА, врач-реаниматолог отделения реанимации новорожденных Детской республиканской клинической больницы, Казань, e-mail: kis7904@mail.ru

Реферат. В статье представлен литературный обзор по лечению неонатального сепсиса. Современные подходы к лечению сепсиса включают комплекс мероприятий, направленных на проведение этиотропной терапии (антибактериальной, противогрибковой), инфузионной и противовоспалительной терапии, коррекцию возникающих гемодинамических, водно-электролитных и метаболических нарушений, обеспечение респираторной поддержки,

иммунотерапию, коррекцию нарушений коагуляции. Рассмотрены новые перспективы лечения неонатального сепсиса.

Ключевые слова: новорожденные, сепсис, лечение.

MODERN TREATMENT OF NEONATAL SEPSIS

KHALIT S. KHAERTYNOV, MARAT A. SATRUTDINOV, EVGENIYA A. AGAFONOVA

Abstract. This article presents a review of literature on the treatment of neonatal sepsis. Current approaches to treatment of sepsis include a set of measures aimed at holding causal treatment (antibiotic, antifungal), infusion and anti-inflammatory therapy, correction hemodynamic emerging, fluid and electrolyte, and metabolic disorders, providing of respiratory support, immunotherapy, correction of coagulation disorders. Some new perspectives of treatment of neonatal sepsis.

Key words: newborn, sepsis, treatment.

Среди инфекционных заболеваний периода новорожденности самой серьезной патологией является **сепсис**, что обуславливается значительной его распространенностью, тяжестью развивающихся клинических проявлений и высокой летальностью [21, 48]. Более высокая в неонатальном периоде по сравнению с другими возрастными группами детей заболеваемость сепсисом обуславливается незрелостью различных систем, прежде всего, иммунной системы [11]. Недоношенные дети представляют группу высокого риска, заболеваемость сепсисом среди них наиболее высокая и составляет около 1% [6]. Несмотря на использование современных методов терапии, летальность при неонатальном сепсисе (НС) остается высокой и достигает 30—40% [31, 48]. Высокая летальность при НС ассоциируется, прежде всего, с ранним гестационным возрастом, иммунологической незрелостью, а также инфицированием новорожденных возбудителями нозокомиальных инфекций *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* и *Serratia spp.* [41]. Перспективы снижения летальности от НС связаны, прежде всего, с ранним началом лечения, а также воздействием на весь комплекс причин и механизмов развития сепсиса. Терапия НС, начатая в течение первых 6 ч от начала заболевания, существенно снижает показатели летальности [27].

Основными целями терапии НС являются: нейтрализация и элиминация возбудителя заболевания и его токсинов, купирование развивающихся при сепсисе патологических процессов — синдрома системного воспалительного ответа, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), метаболических нарушений и полиорганной недостаточности (ПОН).

Современные подходы к лечению сепсиса включают комплекс мероприятий, направленных на проведение этиотропной (антибактериальной, противогрибковой) и патогенетической терапии, включающей введение инфузионных растворов, осуществление противовоспалительной терапии, коррекцию возникающих гемодинамических, водно-электролитных и метаболических нарушений, обеспечение респираторной поддержки, иммунотерапию, лечение ДВС.

Антибактериальная терапия является приоритетным направлением в лечении сепсиса. Основными принципами антибиотикотерапии являются: раннее ее начало, использование препаратов с бактерицидным механизмом действия, назначение антибиотиков, способных проникать через различные биологические барьеры организма с созданием высокой терапевтической концентрации в разных органах и системах (легких, костной ткани, ликворе и др.), достаточно продолжи-

тельное их применение. При лечении НС используют режимы как монотерапии, так и комбинированной антибиотикотерапии. Однако в настоящее время нет убедительных данных о преимуществах использования комбинированной терапии перед монотерапией [8].

Ранняя адекватная антибиотикотерапия позволяет снизить летальность при сепсисе, обусловленном грамположительными и грамотрицательными бактериями, а также грибами [8]. Предположение о развитии у пациента сепсиса является достаточным основанием для немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии — в течение первого часа после установления диагноза [25, 47].

Выбор антибиотика осуществляется с учетом сроков развития НС (раннего или позднего) и вероятной этиологической причины заболевания. На начальном этапе предпочтительным является применение препаратов широкого спектра действия. После получения результатов бактериологического исследования антибактериальная терапия должна быть скорректирована исходя из выделенной микрофлоры, ее антибиотикочувствительности, с последующим назначением антибиотиков более узкого спектра действия [45].

Основными причинами раннего НС являются, преимущественно, коагулазонегативные стафилококки и стрептококки группы В, реже клебсиеллы и *E.coli*. При лечении раннего НС оптимальными являются следующие схемы антибактериальной терапии: комбинация ампициллина и аминогликозида [39, 44], а также использование цефалоспоринов 3-го поколения (цефотаксима, цефтриаксона) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, гентамицин) [30]. Продолжительность терапии НС определяется локализацией очага воспаления, выделением возбудителя из крови (наличием бактериемии), а также самим возбудителем. Так, лечение НС, подтвержденного высеваем возбудителя из крови, без установленных очагов инфекции, обычно проводится в течение 10 дней [39, 44]. При НС, обусловленном стрептококком группы В, протекающего в форме менингита, лечение осуществляется в течение 14 дней, при формировании других очагов инфекции (остеомиелит, эндокардит) — более длительное время [39, 44]. Продолжительность лечения менингитов, обусловленных грамотрицательными бактериями, должна проводиться не менее 21 дня.

Развитие позднего НС, как правило, ассоциируется с длительным пребыванием пациента в условиях стационара (госпитальный сепсис), особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), проведением искусственной вентиляции легких, инфицированием микроорганизмами, характеризующимися

резистентностью к наиболее широко применяемым в настоящее время антибиотикам — цефалоспорином и аминогликозидам. Этиологическими причинами позднего НС могут быть штаммы коагулазонегативного стафилококка, различные грамотрицательные бактерии, анаэробы и грибы. Среди грамотрицательных бактерий чаще других высеваются энтеробактерии *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumonia*, многие штаммы которых характеризуются антибиотикорезистентностью за счет продукции β-лактамаз. Поэтому при лечении позднего НС актуальным является выбор препарата, способного преодолеть антибиотикорезистентность того или иного «госпитального» микроорганизма. При развитии позднего НС, обусловленного коагулазонегативными метициллинрезистентными стафилококками, препаратом выбора является гликопептид ванкомицин, при грамотрицательном сепсисе — карбапенемы, цефалоспорины 3-го (цефтазидим) и 4-го поколений (цефепим), либо защищенные β-лактамы (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам). Причем при лечении сепсиса клебсиеллезной этиологии наиболее надежным режимом терапии является использование карбапенемов, при лечении синегнойного сепсиса — комбинация цефтазидима с амикацином, а при терапии сепсиса, вызванного *Acinetobacter spp.*, — препараты карбапенемы и цефоперазон/сульбактам [8].

Одним из вариантов позднего НС является анаэробный сепсис, развитие которого отмечается, как правило, при локализации очага инфекции либо в брюшной полости, либо в мягких тканях (некротизирующая флегмона). В этих случаях показано назначение антибиотиков с антианаэробной активностью — защищенных β-лактамов и карбапенемов. Указанные группы препаратов могут быть использованы как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другим антианаэробным препаратом — метронидазолом [8, 9].

Грибковая этиология сепсиса в периоде новорожденности всегда ассоциируется с состоянием иммунодефицита, глубокой недоношенности, ранее предшествовавшей антибиотикотерапии, пребыванием пациента в ОРИТ. Основной этиологической причиной развития грибковой инфекции у больных сепсисом являются дрожжеподобные грибы рода *Candidae*. Выбор антимикотического препарата определяется штаммом кандид. Так при кандидозе, обусловленном *C. albicans*, хорошие результаты лечения демонстрирует флуконазол, антимикотик из группы азолов. В то же время для других кандид (*C. glabrata*, *C. cruzei*) характерна резистентность к флуконазолу [4, 8]. В этих случаях показано использование другого противогрибкового препарата — амфотерицина В, характеризующегося высокой эффективностью при лечении инвазивных форм грибковых инфекций. С учетом этого, препаратом выбора при проведении эмпирической терапии грибкового сепсиса в настоящее время считается амфотерицин В, тогда как флуконазол — препаратом группы резерва [39].

Инфузионная терапия является основным звеном патогенетической терапии сепсиса. Она направлена на поддержание гемодинамики, восстановление тканевой перфузии, коррекцию развивающихся метаболических нарушений, снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов [8, 46]. Основной причиной, вызывающей нарушение тканевой перфузии и метаболические сдвиги при сепсисе, является гиповолемия. Для восстановления внутрисосудистого объема используются различные группы раство-

ров — кристаллоиды и коллоиды. При этом относительно клинических исходов нет преимуществ в выборе того или иного типа раствора [8, 25, 46, 47]. В то же время применение кристаллоидов ассоциируется с высоким риском развития отека тканей, а их гемодинамический эффект менее продолжителен, чем у коллоидов [8, 25, 46]. Из коллоидов предпочтение в настоящее время отдается гидроксипропилкрахмалам (ГЭК) с молекулярной массой 200/0,5 и 400/0,5. Альбумин и декстраны исключаются из программы инфузионной терапии сепсиса, их использование возможно только при отсутствии ГЭК и с заведомо худшими результатами лечения [25, 46]. На начальном этапе лечения сепсиса рекомендуется болюсное введение кристаллоидов в объеме 20 мл/кг в течение 5—10 мин, титруя их по контролю сердечного выброса, наполнения капилляров, диуреза и уровня сознания [25, 46, 47]. В случаях выраженной гиповолемии объем первоначальной инфузии может быть увеличен до 40—60 мл/кг и выше [22, 25].

Кроме коллоидов и кристаллоидов, инфузионная терапия включает также введение гидрокарбоната натрия, препаратов калия, магния, кальция.

Инотропная терапия является одним из важнейших компонентов патогенетической терапии сепсиса и осуществляется только после проведения жидкостной ресусцитации, при наличии признаков тканевой гипоперфузии. У детей с тяжелым сепсисом может иметь место низкий сердечный выброс и низкое периферическое сопротивление, низкий сердечный выброс и высокое периферическое сопротивление, а также высокий сердечный выброс и низкое периферическое сопротивление [25, 46, 47]. Препаратом первой линии для коррекции гипотензии является допамин [25, 46, 47]. Рекомендуется применение допамина в дозе 5—10 мкг/кг/мин, когда проявляется преимущественно β1-адренергический эффект препарата, за счет чего отмечается увеличение сердечного выброса и повышение артериального давления (АД) при минимальном действии на периферическое сосудистое сопротивление [25, 46, 47]. В дозах выше 10 мкг/кг/мин превалирует α-адренергический эффект допамина, что приводит к артериальной вазоконстрикции. При гипотензии, рефрактерной к введению допамина, могут быть использованы также норадреналин и адреналин [25, 33].

При септическом шоке с низким сердечным выбросом и высоким периферическим сопротивлением показано использование добутамина, а также вазодилататоров [25, 46, 47]. Из вазодилататоров считается целесообразным применение нитрогазодилататоров с коротким периодом полужизни — нитропруссиды и нитроглицерина [25, 46, 47]. Также может быть использован ингибитор фосфодиэстеразы пентоксифиллин, который улучшает исходы сепсиса у недоношенных новорожденных при использовании в течение 6 ч на протяжении 5 дней [28]. Признаки легочной гипертензии могут быть основанием для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с применением оксида азота [7].

Важным направлением в лечении сепсиса является *противовоспалительная терапия*. С этой целью показано применение *кортикостероидов*. Согласно современной концепции в основе развития сепсиса и септического шока лежит дисбаланс в системе медиаторов воспаления, проявляющийся повышенным синтезом провоспалительных цитокинов α-ФНО, интерлейкинов-1, 6, получивший название «цитоки-

новый шторм» (гипервоспалительная реакция) [34]. Поэтому использование кортикостероидов может способствовать снижению выраженности воспалительной реакции организма. *Кортикостероиды* при сепсисе назначаются в случаях развития септического шока, при тромбгеморрагическом синдроме, а также при предполагаемой или доказанной надпочечниковой недостаточности [17, 24, 46]. При менингококковой инфекции у детей, протекающей с картиной септического шока, низкий уровень кортизола на фоне высокой концентрации АКТГ ассоциируется с неблагоприятным исходом [38]. Однако ни у взрослых, ни у детей применение кортикостероидов не способствовало снижению летальности при сепсисе [15, 19]. Использование высоких доз гормонов (в частности, метилпреднизолон в дозе 30 мг/кг) не только не выявило каких-либо преимуществ, но и способствовало увеличению летальности вследствие присоединения вторичных инфекций [15, 23]. В настоящее время при лечении сепсиса рекомендуются низкие дозы кортикостероидов, использование которых сопровождается как снижением выработки провоспалительных цитокинов, так и повышением экспрессии адренорецепторов сосудов, что способствует улучшению ответа организма на катехоламины [18]. Рекомендуемая продолжительность терапии 5—7 дней [8, 46]. Предпочтение из кортикостероидов отдается гидрокортизону.

Иммунотерапия занимает важное место в лечении НС, поскольку период новорожденности характеризуется незрелостью трансплацентарно-гуморального и других факторов врожденного иммунитета на фоне практически полного отсутствия адаптивных иммунных реакций [9]. Основные цели иммунотерапии — нейтрализация бактерий и их токсинов, иммуностимуляция и повышение содержания в организме различных иммунокомпетентных клеток.

Важное место среди иммунных препаратов занимает *внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ)*. Нейтрализуя и элиминируя из кровотока токсины бактерий, эндогенные токсические субстанции, ВВИГ способствуют деблокировке рецепторов различных клеток и нормализации экспрессии антигенов, увеличивая тем самым чувствительность иммунокомпетентных клеток организма к антибактериальной терапии и повышая противоинфекционную защиту [10].

В настоящее время считается доказанным, что использование ВВИГ, содержащих только IgG-антитела, не влияет на показатели выживаемости при НС [16, 49]. Только использование поликлональных ВВИГ, в частности *пентаглобина*, сопровождается снижением летальности пациентов с сепсисом и септическим шоком как у взрослых, так и у детей [1, 3, 37, 40, 50]. Поэтому использование *пентаглобина* является патогенетически обоснованным и необходимым компонентом в терапии НС.

Пентаглобин представляет собой ВВИГ, обогащенный IgA- и IgM-антителами, содержащий также и IgG-антитела. Более высокая эффективность его по сравнению с другими ВВИГ связана с наличием IgM, который имеет пентамерную структуру и по способности активации комплемента, опсонизации и нейтрализации бактерий и их токсинов во много раз превосходит IgG [8]. Поэтому среди ВВИГ *пентаглобин* является препаратом выбора при проведении иммунотерапии сепсиса и септического шока.

Другое направление иммунотерапии при НС — *иммуностимуляция* с целью повышения содержания

в организме иммунокомпетентных клеток. Это особенно актуально в случаях развивающейся при сепсисе иммуносупрессии, проявляющейся снижением фагоцитарной активности моноцитов, нейтропенией, а также снижением популяции Т- и В-лимфоцитов [20, 34]. Считается, что основной причиной снижения содержания в организме иммунокомпетентных клеток являются процессы апоптоза, а также превалирующий синтез противовоспалительных цитокинов [34, 43]. При абсолютной нейтропении рекомендуется применение гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального факторов роста [13, 23, 36]. Анализ их использования при сепсисе не выявил снижения летальности на 14-й и 28-й день после введения препаратов, однако имело место более быстрое завершение инфекционного процесса [32, 42].

При развитии абсолютной лимфопении показано назначение рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкин). В ряде исследований было показано, что применение ронколейкина при лечении НС способствовало снижению показателей летальности, сокращению продолжительности санации очагов инфекции и крови, нормализации показателей гемограммы и иммунного статуса, а также уменьшению интенсивности воспалительного ответа [5, 12].

Важной составляющей в лечении сепсиса и септического шока является *антикоагулянтная терапия*. Необходимость в ее проведении обуславливается развитием ДВС на фоне чрезмерно выраженной воспалительной реакции при сепсисе. Подходы к терапии ДВС определяются его стадиями. В начальной стадии ДВС, при гиперкоагуляции препаратом выбора является гепарин, в стадии коагулопатии потребления показано переливание свежезамороженной плазмы, введение витамина К, препарата протромбинового комплекса. Дискуссионным остается вопрос об эффективности применения рекомбинантного человеческого активированного протеина С, препарата, обладающего одновременно и антитромботическим, и противовоспалительным действием. Результаты его использования у взрослых противоречивы. Показанием для назначения препарата является развитие картины полиорганной недостаточности, когда оценка состояния больного по шкале АРАСНЕ II составляет 25 баллов и выше [25, 46, 47]. Применение препарата у детей с сепсисом не выявило снижения уровня летальности, а с учетом высокого риска развития кровотечений его использование в педиатрии не рекомендовано [25, 26, 35].

Важнейшим направлением терапии сепсиса является *респираторная поддержка*. Легкие очень рано становятся одними из первых органов-мишеней при НС, особенно у недоношенных детей. Поэтому оценка состояния респираторной системы новорожденного с сепсисом должно постоянно контролироваться. Важнейшим лабораторным тестом, позволяющим определить развитие дыхательной недостаточности у больного, является оценка уровня насыщения артериальной крови кислородом гемоглобина (сатурация). Оптимальный его уровень (SaO₂ выше 93%) может быть обеспечен различными методами кислородотерапии (лицевая маска, назальные канюли, кислородный колпак), а при их неэффективности — показан перевод ребенка на ИВЛ [7].

Новые перспективы лечения сепсиса связаны с ингибированием чрезмерно выраженной воспалительной реакции организма, которая с учетом современных

взглядов на патофизиологию сепсиса может быть осуществлена двумя путями:

1) путем нейтрализации Toll-like-рецепторов (TLR), в частности TLR4, связывающих липополисахариды грамотрицательных бактерий. Блокирование TLR может ингибировать запуск каскада воспалительных реакций и связанных с ним патологических процессов. В эксперименте на септических животных было показано уменьшение образования провоспалительных цитокинов и снижение летальности при использовании ингибитора TLR4 (препарат TAK-242). Использование TAK-242 у взрослых с сепсисом сопровождалось трендом к улучшению показателей выживаемости у больных с шоком [14];

2) путем нейтрализации провоспалительных медиаторов, в частности α -ФНО и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Известно, что избыточно высокие концентрации α -ФНО являются причиной развития как системного воспаления, так и гиперкоагуляции. А повышенный уровень ИЛ-6 ассоциируется с высоким риском летального исхода [2]. В связи с этим представляет интерес препарат *афелимомаб*, представляющий собой фрагмент антител к α -ФНО, применение которого при сепсисе сопровождалось снижением уровня ИЛ-6 и летальности [29].

Заключение. Несмотря на современные методы лечения неонатального сепсиса, летальность от него остается все еще высокой. Исход заболевания определяется многими факторами, важнейшими среди которых являются: своевременная диагностика НС и раннее начало терапии (как этиотропной, так и патогенетической). Поэтому перспективы снижения летальности при НС связаны, прежде всего, с его ранней диагностикой, а также проведением терапии, основанной на принципах доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов, В.Б. Иммунопатология тяжелого сепсиса и возможности ее коррекции / В.Б. Белобородов // Вестник интенсивной терапии. — 2010. — № 4. — С.3—8.
2. Железникова, Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г.Ф. Железникова // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 1. — С.10—17.
3. Клинико-лабораторные особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка эффективности иммунозаместительной терапии пентаглобином / М.В. Дегтярева, Т.В. Бирюкова, Н.Н. Володин [и др.] // Педиатрия. — 2007. — Т. 87, № 1. — С.32—40.
4. Мальцева, Л.А. Сепсис / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 169 с.
5. Оценка клинической эффективности ронколейкина у новорожденных детей с осложненным течением неонатального периода и абсолютной лимфопенией / Н.В. Ашиткова, И.Г. Солдатова, М.В. Дегтярева, Н.Н. Володин // Вопросы практической педиатрии. — 2008. — № 3 (5). — С.9.
6. Педиатрия: учебник для мед. вузов / под ред. Н.П. Шабалова. — 4-е изд., испр. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 911 с.
7. Рооз, Р. Неонатология: практические рекомендации / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте; пер. с нем. С.Н. Коваль [и др.]; ред. пер.: Р. Вауэр, Г.А. Шишко. — М.: Медицинская литература, 2011. — 568 с.
8. Савельев, В.С. Сепсис в начале XXI века / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд. — М.: Литтерра, 2006. — 176 с.
9. Самсыгина, Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С.32—38.
10. Самсыгина, Г.А. Современные подходы к лечению сепсиса новорожденных / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 1. — С.109—115.
11. Шабалов, Н.П. Неонатальный сепсис: клиника, диагностика и лечение / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов // Академический медицинский журнал. — 2001. — Т. 1, № 3. — С.81—88.
12. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина-2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжелых неонатальных инфекций / Н.В. Ашиткова, Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева [и др.] // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 3. — С.80—86.
13. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulation factor with neonatal sepsis and neutropenia / K. Bilgin, A. Yaramis, K. Haspolat [et al.] // Pediatrics. — 2001. — № 107. — P.37—41.
14. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis / T.W. Rice, A.P. Wheeler, G.R. Bernard, [et al.] // Critical Care Medicine. — 2010. — № 38(8). — P.1685—1694.
15. A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: what is the role of steroids? / B.P. Markovitz, D.M. Goodman, R.S. Watson [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. — 2005. — № 6 (3). — P.270—274.
16. Adjuvant use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis: a systematic review with a meta-analysis / A.C. Franco, A.C. Torrico, F.T. Moreira [et al.] // J. Pediatr. (Rio J.). — 2010. — № 88 (5). — P.377—383.
17. Admission cortisol and adrenocorticotrophichormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? / F.A. Riordan, A.P. Thomson, J.M. Ratcliffe [et al.] // Crit. Care Med. — 1999. — № 27. — P.2257—2261.
18. Bernard, A.M. The Immune Response: Targets for the Treatment of Severe Sepsis / A.M. Bernard, G.R. Bernard // International Journal of Inflammation. — 2012. — P.9. —URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/697592>
19. Annane, D. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review / D. Annane, E. Bellissant, P.E. Bollaert [et al.] // Journal of the American Medical Association. — 2009. — № 301 (22). — P.2362—2375.
20. Annane, D. Septic shock / D. Annane, E. Bellissant, J.M. Cavillon // Lancet. — 2005. — № 365. — P.63—78.
21. Camacho-Gonzalez, A. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis / A. Camacho-Gonzalez, P.W. Spearman, B.J. Stoll // Pediatr. Clin. North Am. — 2013. — № 60(2). — P.367—389.
22. Carcillo, J.A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock / J.A. Carcillo, A.L. Davis, A. Zaritsky // JAMA. — 1991. — № 266. — P.1242—1245.
23. Carr, R. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections / R. Carr, N. Modi, C. Dore // Cochrane Database Syst. Rev. — 2003. — Vol. 3. — CD003066.
24. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta — analysis of the literature / L. Cronin, D.J. Cook, J. Carlet [et al.] // Critical Care Medicine. — 1995. — № 23 (8). — P.1430—1439.
25. Dellinger, R.P. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet [et al.] // Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 36. — P.296—327.
26. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicenter phase III randomized controlled trial / S. Nadel, B. Goldstein, M.D. Williams [et al.] // Lancet. — 2007. — № 369. — P.836—843.
27. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock / E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2001. — № 345. — P.1368—1377.
28. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: A placebocontrolled, double-blind trial / R. Lauterbach, D. Pawlik, D. Kowalczyk [et al.] // Crit. Care Med. — 1999. — № 27. — P.807—814.

29. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels / E.A. Panacek, J.C. Marshall, T.E. Albertson [et al.] // *Crit. Care Medicine*. — 2004. — № 32 (11). — P.2173—2182.
30. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? / B. Muller-Pebody, A.P. Johnson, P.T. Heath [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2011. — № 96(1). — P.4—8.
31. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care / D.C. Angus, W.T. Linde-Zwirble, J. Lidicker [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2001. — № 29 (7). — P.1303—1310.
32. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis / L. Bo, F. Wang, J. Zhu, J. Li, X. Deng // *Critical Care*. — 2011. — № 15 (1) — P.58.
33. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock / G. Ceneviva, J.A. Paschall, F. Maffei [et al.] // *Pediatrics*. — 1998. — № 102 (2). — P.19.
34. *Hotchkiss, R.S.* The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // *The New England journal of medicine*. — 2003. — Vol. 348, № 2. — P.138—150.
35. *Kylat, R.I.* Recombinant human activated protein C for severe sepsis in neonates / R.I. Kylat, A. Ohlsson // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — № 4. — CD005385.
36. *La Gamma, E.F.* What is the rationale for the use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors in the neonatal intensive care unit? / E.F. La Gamma, M.H. De Castro // *Acta Paediatr. Suppl.* — 2002. — № 91. — P.109—116.
37. *Laupland, K.B.* Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis / K.B. Laupland, A.W. Kirkpatrick, A. Delaney // *Crit. Care Med.* — 2007. — № 35 (12) — P.2686—2692.
38. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotropic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease / E.D. De Kleijn, K.F. Joosten, B. Van Rijn [et al.] // *Ped. Infect. Dis. J.* — 2002. — № 21. — P.330—336.
39. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis / R.A. Polin and the committee on fetus and newborn // *Pediatrics*. — 2012. — № 129. — P.1006.
40. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis / A.F. Turgeon, B. Hutton, D.A. Fergusson [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — № 146 (3). — P.193—203.
41. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey / I.R. Makhoul, P. Sujov, T. Smolkin [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — № 40 (2). — P.218—224.
42. *Schefold, J.C.* Immunostimulation using granulocyte- and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with severe sepsis and septic shock / J.C. Schefold // *Critical Care*. — 2011. — № 15 (2). — P.136.
43. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans / R.S. Hotchkiss, K.W. Tinsley, P.E. Swanson [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — № 166. — P.6952—6963.
44. *Sivanandan, S.* Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis / S. Sivanandan, A.S. Soraisham, K. Swarnam // *International Journal of Pediatrics*. — 2011. — Article ID 712150.
45. *Smith, P.B.* Choosing the right empirical antibiotics for neonates / P.B. Smith, D.K. Benjamin // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2011. — № 96 (1). — P.2—3.
46. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R.P. Dellinger, J.M. Carlet, H. Masur [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32, № 3. — P.858—871.
47. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2013. — № 41 (2). — P.580—637.
48. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States / R.S. Watson, J.A. Carcillo, W.T. Linde-Zwirble [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — № 167. — P.695.
49. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin / P. Brocklehurst, B. Farrell, A. King [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — № 365 (13). — P.1201—1211.
50. Use of polyclonal immunoglobulin's as adjunctive therapy for sepsis or septic shock / K.G. Kreymann, G. de Heer, A. Nierhaus, S. Kluge // *Crit. Care Med.* — 2007. — № 35. — P.2677—2685.

REFERENCES

1. *Beloborodov, V.B.* Immunopatologiya tyazhelogo sepsisa i vozmozhnosti ee korrakcii / V.B. Beloborodov // *Vestnik intensivnoi terapii*. — 2010. — № 4. — S.3—8.
2. *Zhelezniukova, G.F.* Citokiny kak prediktory techeniya i ishoda infekcii / G.F. Zhelezniukova // *Citokiny i vospalenie*. — 2009. — T. 8, № 1. — S.10—17.
3. Kliniko-laboratornye osobennosti rannego neonatal'nogo sepsisa u detei razlichnogo gestacionnogo vozrasta i oценка effektivnosti immunozamestitel'noi terapii pentaglobinom / M.V. Degtyareva, T.V. Biryukova, N.N. Volodin [i dr.] // *Pediatrics*. — 2007. — T. 87, № 1. — S.32—40.
4. *Mal'ceva, L.A.* Sepsis / L.A. Mal'ceva, L.V. Usenko, N.F. Mosenkev. — M.: MEDpress-inform, 2005. — 169 s.
5. Ocenka klinicheskoi effektivnosti ronkoleikina u novorozhdennyh detei s oslozhnennym techeniem neonatal'nogo perioda i absolyutnoi limfopeniei / N.V. Ashitkova, I.G. Soldatova, M.V. Degtyareva, N.N. Volodin // *Voprosy prakticheskoi pediatrii*. — 2008. — № 3 (5). — S.9.
6. *Pediatrics: uchebnik dlya med. vuzov / pod red. N.P. Shabalova*. — 4-e izd., ispr. i dop. — SPb.: SpecLit, 2007. — 911 s.
7. *Roos, R.* Neonatologiya: prakticheskie rekomendacii / R. Roos, O. Gencel'-Borovicheni, G. Prokittie; per. s nem. S.N. Koval' [i dr.]; red. per.: R. Vauer, G.A. Shishko. — M.: Medicinskaya literatura, 2011. — 568 s.
8. *Savel'ev, V.S.* Sepsis v nachale XXI veka / V.S. Savel'ev, B.R. Gelfand. — M.: Litterra, 2006. — 176 s.
9. *Samsygina, G.A.* O predraspolagayuschih faktorah i faktorah riska razvitiya neonatal'nogo sepsisa i o sovremennyh podhodah ego lecheniya / G.A. Samsygina // *Pediatrics*. — 2012. — T. 91, № 3. — S.32—38.
10. *Samsygina, G.A.* Sovremennye podhody k lecheniyu sepsisa novorozhdennyh / G.A. Samsygina // *Pediatrics*. — 2010. — T. 89, № 1. — S.109—115.
11. *Shabalov, N.P.* Neonatal'nyi sepsis: klinika, diagnostika i lechenie / N.P. SHabalov, D.O. Ivanov // *Akademicheskii medicinskii zhurnal*. — 2001. — T. 1, № 3. — S.81—88.
12. Effektivnost' preparata rekombinantnogo interleikina-2 cheloveka v terapii neonatal'nogo sepsisa i tyazhelyh neonatal'nyh infekcii / N.V. Ashitkova, N.N. Volodin, M.V. Degtyareva [i dr.] // *Pediatrics*. — 2009. — T. 87, № 3. — C.80—86.
13. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulation factor with neonatal sepsis and neutropenia / K. Bilgin, A. Yaramis, K. Haspolat [et al.] // *Pediatrics*. — 2001. — № 107. — P.37—41.
14. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis / T.W. Rice, A.P. Wheeler, G.R. Bernard, [et al.] // *Critical Care Medicine*. — 2010. — № 38(8). — P.1685—1694.
15. A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: what is the role of steroids? / B.P. Markovitz, D.M. Goodman, R.S. Watson [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* — 2005. — № 6 (3). — P.270—274.
16. Adjuvant use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neonatal sepsis: a systematic review with a meta-analysis / A.C. Franco, A.C. Torrico, F.T. Moreira [et al.] // *J. Pediatr. (Rio J.)*. — 2010. — № 88 (5). — P.377—383.
17. Admission cortisol and adrenocorticotropic hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal

- insufficiency? / F.A. Riordan, A.P. Thomson, J.M. Ratcliffe [et al.] // *Crit. Care Med.* — 1999. — № 27. — P.2257—2261.
18. *Bernard, A.M.* The Immune Response: Targets for the Treatment of Severe Sepsis / A.M. Bernard, G.R. Bernard // *International Journal of Inflammation.* — 2012. — P.9. — URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/697592>
 19. *Anname, D.* Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review / D. Anname, E. Bellissant, P.E. Bollaert [et al.] // *Journal of the American Medical Association.* — 2009. — № 301 (22). — P.2362—2375.
 20. *Anname, D.* Septic shock / D. Anname, E. Bellissant, J.M. Cavillon // *Lancet.* — 2005. — № 365. — P.63—78.
 21. *Camacho-Gonzalez, A.* Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis / A. Camacho-Gonzalez, P.W. Spearman, B.J. Stoll // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2013. — № 60(2). — P.367—389.
 22. *Carcillo, J.A.* Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock / J.A. Carcillo, A.L. Davis, A. Zaritsky // *JAMA.* — 1991. — № 266. — P.1242—1245.
 23. *Carr, R.* G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections / R. Carr, N. Modi, C. Dore // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — Vol. 3. — CD003066.
 24. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta — analysis of the literature / L. Cronin, D.J. Cook, J. Carlet [et al.] // *Critical Care Medicine.* — 1995. — № 23 (8). — P.1430—1439.
 25. *Dellinger, R.P.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36. — P.296—327.
 26. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicenter phase III randomized controlled trial / S. Nadel, B. Goldstein, M.D. Williams [et al.] // *Lancet.* — 2007. — № 369. — P.836—843.
 27. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock / E. Rivers, B. Nguyen, S. Havstad [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — № 345. — P.1368—1377.
 28. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: A placebocontrolled, double-blind trial / R. Lauterbach, D. Pawlik, D. Kowalczyk [et al.] // *Crit. Care Med.* — 1999. — № 27. — P.807—814.
 29. Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels / E.A. Panacek, J.C. Marshall, T.E. Albertson [et al.] // *Crit. Care Medicine.* — 2004. — № 32 (11). — P.2173—2182.
 30. Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? / B. Muller-Pebody, A.P. Johnson, P.T. Heath [et al.] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2011. — № 96(1). — P.4—8.
 31. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care / D.C. Angus, W.T. Linde-Zwirble, J. Lidicker [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2001. — № 29 (7). — P.1303—1310.
 32. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis / L. Bo, F. Wang, J. Zhu, J. Li, X. Deng // *Critical Care.* — 2011. — № 15 (1) — P.58.
 33. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock / G. Ceneviva, J.A. Paschall, F. Maffei [et al.] // *Pediatrics.* — 1998. — № 102 (2). — P.19.
 34. *Hotchkiss, R.S.* The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // *The New England journal of medicine.* — 2003. — Vol. 348, № 2. — P.138—150.
 35. *Kylat, R.I.* Recombinant human activated protein C for severe sepsis in neonates / R.I. Kylat, A. Ohlsson // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — № 4. — CD005385.
 36. *La Gamma, E.F.* What is the rationale for the use of granulocyte and granulocyte-macrophage colonystimulating factors in the neonatal intensive care unit? / E.F. La Gamma, M.H. De Castro // *Acta Paediatr. Suppl.* — 2002. — № 91. — P.109—116.
 37. *Laupland, K.B.* Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis / K.B. Laupland, A.W. Kirkpatrick, A. Delaney // *Crit. Care Med.* — 2007. — № 35 (12) — P.2686—2692.
 38. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease / E.D. De Kleijn, K.F. Joosten, B. Van Rijn [et al.] // *Ped. Infect. Dis. J.* — 2002. — № 21. — P.330—336.
 39. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis / R.A. Polin and the committee on fetus and newborn // *Pediatrics.* — 2012. — № 129. — P.1006.
 40. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis / A.F. Turgeon, B. Hutton, D.A. Fergusson [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — № 146 (3). — P.193—203.
 41. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey / I.R. Makhoul, P. Sujov, T. Smolkin [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — № 40 (2). — P.218—224.
 42. *Schefold, J.C.* Immunostimulation using granulocyte- and granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with severe sepsis and septic shock / J.C. Schefold // *Critical Care.* — 2011. — № 15 (2). — P.136.
 43. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans / R.S. Hotchkiss, K.W. Tinsley, P.E. Swanson [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — № 166. — P.6952—6963.
 44. *Sivanandan, S.* Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis / S. Sivanandan, A.S. Soraisham, K. Swarnam // *International Journal of Pediatrics.* — 2011. — Article ID 712150.
 45. *Smith, P.B.* Choosing the right empirical antibiotics for neonates / P.B. Smith, D.K. Benjamin // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2011. — № 96 (1). — P.2—3.
 46. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R.P. Dellinger, J.M. Carlet, H. Masur [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32, № 3. — P.858—871.
 47. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2013. — № 41 (2). — P.580—637.
 48. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States / R.S. Watson, J.A. Carcillo, W.T. Linde-Zwirble [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — № 167. — P.695.
 49. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin / P. Brocklehurst, B. Farrell, A. King [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — № 365 (13). — P.1201—1211.
 50. Use of polyclonal immunoglobulin's as adjunctive therapy for sepsis or septic shock / K.G. Kreymann, G. de Heer, A. Nierhaus, S. Kluge // *Crit. Care Med.* — 2007. — № 35. — P.2677—2685.