

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2023 • том 17 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2023 Vol. 17 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была размещена по согласованию с журналом "Акушерство, гинекология и репродукция".
Информацию о покупке репринта можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; факс: +7 (495) 649-54-96; e-mail: info@irbis-1.ru.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.415>

Ранний неонатальный сепсис, вызванный *Haemophilus influenzae*

А.Л. Карпова^{1,2,3}, А.В. Мостовой^{1,2,3}, С.В. Мартиросян^{1,4}, О.Е. Орлова^{1,4},
Л.Н. Карпов⁵, А.Л. Заплатников²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2/44;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 123995 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, корп. 1;

³ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, Москва 119234, Ленинские горы, д. 1, стр. 12;

⁵ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Для контактов: Алексей Валерьевич Мостовой, e-mail: alvalmost@gmail.com

Резюме

Неонатальный сепсис является серьезной проблемой современного здравоохранения, оставаясь одной из основных причин неонатальной и младенческой смертности, а также инвалидности у выживших детей. В связи с высоким риском неблагоприятного исхода особое внимание привлекает проблема раннего неонатального сепсиса (РНС), особенно у недоношенных детей. При этом, если в предшествующие десятилетия основными возбудителями РНС являлись кишечная палочка и стрептококк группы В, то в последние годы отмечено, что при сохранении ведущего значения в этиологической структуре *Escherichia coli* стала увеличиваться частота выявления *Haemophilus influenzae*. Статья содержит обзор современной литературы, посвященный роли *Haemophilus influenzae* в формировании перинатальных потерь, а также значение данного возбудителя в развитии неонатального сепсиса. Также представлен клинический случай РНС, вызванного *Haemophilus influenzae*. Особое внимание уделяется вопросам своевременной диагностики РНС, что возможно лишь при проведении комплексного анализа результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования.

Ключевые слова: биомаркеры воспаления, дети, интерлейкин-6, недоношенность, новорожденный, нейтрофильный индекс, прокальцитонин, С-реактивный белок, шкала NEOMOD

Для цитирования: Карпова А.Л., Мостовой А.В., Мартиросян С.В., Орлова О.Е., Карпов Л.Н., Заплатников А.Л. Ранний неонатальный сепсис, вызванный *Haemophilus influenzae*. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2023;17(3):366–375. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.415>.

Early neonatal sepsis caused by *Haemophilus influenzae*

Anna L. Karpova^{1,2,3}, Aleksei V. Mostovoi^{1,2,3}, Sergei V. Martirosyan^{1,4}, Olga E. Orlova^{1,4},
Leonid N. Karpov⁵, Andrey L. Zaplatnikov²

¹Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow City Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Health Ministry of Russian Federation; 2/1 bldg. 1, Barrikadnaya Str., Moscow 123993, Russia;

³Yaroslavl State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl 150000, Russia;

⁴Lomonosov Moscow State University; 1 bldg. 12, Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia;

⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia

Corresponding author: Aleksei V. Mostovoi, e-mail: alvalmost@gmail.com

Abstract

Neonatal sepsis still remains a serious problem for current health care, being one of the main causes of neonatal and infant mortality as well as disability in pediatric survivors. Due to the high risk of adverse outcomes, an issue of early-onset neonatal sepsis (EONS), especially in preterm infants attracts special attention. Upon that, whereas in the previous decades the main EONS causative agents were presented by *Escherichia coli* and *Streptococcus* group B, then in recent years it has been noted that while being of a leading importance for *Escherichia coli* in etiological pattern, rate of detected *Haemophilus influenzae* began to increase. The paper presents a review on modern publications regarding a role for *Haemophilus influenzae* in emerging perinatal losses as well as its importance in developing neonatal sepsis. In addition, it also provides an EONS clinical case report due to *Haemophilus influenzae*. Of special attention are the issues on timely EONS diagnostics, which is possible solely in comprehensive data analysis from clinical and laboratory-instrumental examination.

Keywords: inflammation biomarkers, infant, interleukin-6, prematurity, newborn, neutrophil index, procalcitonin, C-reactive protein, NEOMOD scale

For citation: Karpova A.L., Mostovoi A.V., Martirosyan S.V., Orlova O.E., Karpov L.N., Zaplatnikov A.L. Early neonatal sepsis caused by *Haemophilus influenzae*. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2023;17(3):366–375. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.415>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Ранний неонатальный сепсис (РНС), вызванный нетипируемой гемофильной палочкой, встречается крайне редко и протекает крайне тяжело, нередко с летальным исходом.
- ▶ В мировой литературе встречаются преимущественно описания отдельных клинических ситуаций и примеров РНС, вызванного нетипируемой гемофильной палочкой.
- ▶ РНС, вызванный нетипируемой гемофильной палочкой, не имеет специфических клинических проявлений, поэтому важна верификация возбудителя.

Что нового дает статья?

- ▶ Систематизированы данные по обсуждаемой теме, опубликованные в мировой литературе за прошедшие 57 лет.
- ▶ Представлен клинический пример РНС, вызванного нетипируемой гемофильной палочкой, особенностью которого является выявление возбудителя из нескольких локусов (в том числе, из крови) не только у самого новорожденного, но и у его матери в родах.
- ▶ Описанный случай раннего РНС, вызванного нетипируемой гемофильной палочкой, имел благоприятный исход, что свидетельствует о более оптимистичном прогнозе при данном заболевании, в отличие от указаний в мировой литературе на практически 100 % летальный исход.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Представленный обзор литературы расширит знания практических врачей и повысит их настороженность в отношении РНС, вызванного гемофильной палочкой.
- ▶ Описанные в нашем клиническом наблюдении особенности течения РНС, вызванного нетипируемой гемофильной палочкой, могут послужить примером для клинко-лабораторной диагностики данного заболевания в практике врача-неонатолога.
- ▶ Представленный клинический случай лишний раз подтверждает необходимость верификации этиологически значимого агента при врожденной инфекции не только у новорожденного, но и у его матери.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Early-onset neonatal sepsis (EONS) can be caused by untyped *Haemophilus influenzae*. The disease is extremely rare and extremely severe, often fatal.
- ▶ Global experience most often provides descriptions on individual clinical cases and EONS cases caused by untyped *Haemophilus influenzae*.
- ▶ EONS caused by untyped *Haemophilus influenzae* have no specific clinical manifestations, so pathogen verification is important.

What are the new findings?

- ▶ The data on the discussed topic published over a period of more than 50 years have been systematized.
- ▶ A clinical case of EONS caused by untyped *Haemophilus influenzae* is presented. The cornerstone is identification of the pathogen from multiple neonatal and maternal loci (including blood).
- ▶ The case of EONS due to untyped *Haemophilus influenzae* had a positive outcome evidencing about a more optimistic prognosis for this disease compared to previously reported cases in the world literature for almost 100 % death.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ This review will expand the knowledge of practitioners and increase alertness to EONS caused by *Haemophilus influenzae*.
- ▶ The clinical case and features of EONS caused by untyped *Haemophilus influenzae* can serve as an example in clinical and laboratory diagnostics of this disease in neonatologist's practice.
- ▶ The clinical case confirms a need to verify etiologically significant agent of congenital infection both in neonate and paired mother.

Введение / Introduction

Тяжелые инфекции и сепсис периода новорожденности по-прежнему остаются серьезной проблемой современного здравоохранения, являясь одной из основных причин неонатальной и младенческой смертности, а также инвалидности у выживших детей [1–7]. Так, установлено, что в целом частота неонатального сепсиса колеблется в пределах 0,1–5,0 случаев на 1000 новорожденных, и ежегодно в мире из-за тяжелых инфекций и сепсиса погибает до 430 тыс. новорожденных [1]. При этом в связи с высоким риском неблагоприятного исхода особое внимание привлекает проблема раннего неонатального сепсиса (РНС), особенно у недоношенных детей [2, 5–8]. Это обусловлено тем, что у недоношенных по сравнению с детьми, рожденными в срок, существенно выше заболеваемость РНС (в 60 раз) и летальность (в 16,6 раз) [5]. Особо следует отметить, что если в целом заболеваемость культурально подтвержденным РНС оценивается в 0,77–1,0 на 1000 живорождений, то среди детей с массой тела при рождении менее 1000 г составляет до 26 на 1000 [5]. При этом, если в предшествующие десятилетия основными возбудителями РНС являлись кишечная палочка и стрептококк группы В [5], то в последние годы отмечено, что при сохранении ведущего значения *Escherichia coli* в этиологической структуре РНС стала увеличиваться частота выявления *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) [9, 10].

Haemophilus influenzae и ранний неонатальный сепсис / *Haemophilus influenzae* and early-onset neonatal sepsis

В 1965 г. A.W. Mathies с соавт. впервые опубликовали клиническое наблюдение тяжелой неонатальной *H. influenzae* инфекции, подчеркивая, что указанный возбудитель является нетипичным для этиологии инфекционных заболеваний периода новорожденности. Кроме этого, было отмечено, что в сыворотке крови матери недоношенного ребенка с *H. influenzae* менингитом отсутствовала специфическая бактерицидность против данного возбудителя, с чем авторы и связывали тяжесть заболевания [11]. Результаты дальнейших исследований позволили доказать, что *H. influenzae* действительно может быть возбудителем тяжелых неонатальных инфекций, в том числе и РНС [12–16]. Так, B.J. Stoll с соавт. (1996) установили, что *H. influenzae* ответственна за развитие РНС в 12 % случаев [15]. В свою очередь S. Hershckowitz с соавт. (2004) проанализировали случаи неонатального сепсиса *H. influenzae* в период с января 2000 г. по май 2004 г. и показали, что встречаемость РНС, вызванного гемофильной палочкой, достигает 14 %: из 64 случаев РНС в 9 наблюдениях была доказана этиологическая роль *H. influenzae*. При этом было отмечено,

что большинство случаев РНС вызывается нетипичными штаммами микроорганизма, а *H. influenzae* тип b является возбудителем заболевания менее чем в 10 % наблюдений [16].

В клиническом отношении у недоношенных новорожденных сепсис, вызванный *H. influenzae*, обычно характеризуется молниеносным течением с развитием пневмонии, которая нередко ошибочно расценивается как проявление тяжелого респираторного дистресс-синдрома. Особо следует отметить, что летальность при РНС *H. influenzae* этиологии может достигать 90 % [17]. К сожалению, в литературе имеется ограниченное описание клинической картины сепсиса, вызванного *H. influenzae*, поэтому демонстрация каждого из них заслуживает отдельного внимания и имеет практическое значение. Так, P. Campopione и D.B. Singer (1986) рассмотрели случаи сепсиса, индуцированного гемофильной палочкой, в период с августа 1980 г. по июль 1984 г. [18]. Из 240 зафиксированных за данный период времени случаев неонатального сепсиса в 19 из них возбудителем являлась *H. influenzae*. Гистологическое исследование 17 доступных препаратов плаценты выявило хориоамнионит во всех случаях, в 3 – villitis, воспаление пуповины – в 7 случаях и васкулит – в 9 наблюдениях. Среди осложнений были такие, как дыхательная недостаточность (ДН) – у 15 детей, внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) – у 9 детей, нейтропения с показателями нейтрофилов < 2000/мл крови – у 8 детей. Шестнадцать пациентов получали терапию ампициллином, 4 пациента получали дополнительно канамицин, 2 – гентамицин, 1 – дополнительно канамицин + гентамицин, 1 – канамицин + хлорамфеникол пальмитат; 3 пациента не получали антибиотики в результате смерти до второго часа жизни. Из 19 детей (18 недоношенных, 1 доношенный) 8 умерли от сепсиса и 1 от осложнений данного заболевания [18].

A. Dobbelaere с соавт. (2015) описали 2 случая перинатального сепсиса, вызванного *H. influenzae* [19]. В первом случае недоношенный ребенок с гестационным возрастом 35 нед и оценкой по шкале Апгар 4/8 баллов был переведен в блок интенсивной терапии по поводу ДН. Пациенту были назначены бензилпенициллин в дозе 100 тыс. ЕД каждые 12 ч и тобрамицин 8 мг каждые 4 ч. На фоне терапии у ребенка удалось купировать ацидоз, но С-реактивный белок (СРБ) продолжал повышаться. Бактериологический посев крови позволил выделить *H. influenzae*, резистентную к ампициллину, но чувствительную к цефтриаксону. Был назначен цефтриаксон в дозе 110 мг/сут и тобрамицин. На 4-й день состояние новорожденного стабилизировалось, удалось добиться полного выздоровления. Во втором случае описана беременная, у которой на 18-й неделе гестации имело место преждевременное излитие околоплодных вод. У женщины не было лихорадки, лейкоцитоза, но от-

мечалось повышение уровня СРБ. Была диагностирована внутриутробная смерть плода. При гистологическом исследовании плаценты выявлен хориоамнионит [19]. Аналогичные результаты были представлены S. Collins с соавт. (2014), которые также обратили внимание на значимую роль *H. influenzae* в формировании перинатальных потерь. Авторы проанализировали 171 случай инфекции *H. influenzae* у беременных и установили связь между данной инфекцией и антенатальной гибелью плода, преждевременными родами и мертворождением [20].

S.R. Chowdhury с соавт. (2020) продемонстрировали случай фульминантного РНС *H. influenzae* этиологии у недоношенного новорожденного [21]. При этом авторы особое внимание уделяют тому факту, что в основе заболевания имело место вертикальное инфицирование. Женщина поступила в родильное отделение на 27-й неделе гестации с преждевременным излитием околоплодных вод с меконием. Отмечено, что беременность до этого момента протекала без особенностей. При поступлении у беременной отмечался лейкоцитоз до $17,0 \times 10^9/\text{л}$ и повышение СРБ до 20,8 мг/л. Спустя 4 ч после поступления у женщины развилась лихорадка, по данным кардиотокографии – угнетение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и снижение двигательной активности плода, в связи с чем было произведено оперативное родоразрешение путём операции кесарева сечения. Оценка по шкале Апгар – 3/5 баллов, масса тела при рождении – 1000 г. Пациент был переведён в блок интенсивной терапии, где выполнена интубация трахеи, введен сурфактант, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ); ввиду малой эффективности описанных методов лечения ребенок был переведён на высокочастотную осцилляторную ИВЛ (ВЧО ИВЛ) с ингаляцией оксида азота (20 ppm), в связи с шоком были назначены инотропные препараты, антибиотики (ампициллин в дозе 100 мг/кг с гентамицином в дозе 2,5 мг/кг). Предварительный диагноз: РНС. По данным клинического анализа крови были выявлены анемия (гемоглобин 82 г/л), тромбоцитопения ($80 \times 10^9/\text{л}$), тенденция к лейкопении ($6,0 \times 10^9/\text{л}$). По данным кислотно-основного состояния через 1 ч после рождения определялся метаболический ацидоз с тяжёлой гипоксией. Ребенок умер в возрасте четырех часов жизни. Проведенное прижизненное бактериологическое исследование крови ребенка позволило выделить *H. influenzae*. Результаты гистологического исследования плаценты свидетельствовали о наличии хориоамнионита. Учитывая это, авторы предположили, что в основе развития РНС *H. influenzae* этиологии имела место вертикальная передача возбудителя с развитием у плода инфекционного процесса [21].

Особый интерес представляет сообщение S. Collins с соавт. (2014), которые опубликовали анализ 118 случаев *H. influenzae* неонатальной инфекции за

5-летний период наблюдения [20]. При этом лабораторное подтверждение *H. influenzae* инфекции в первые 48 ч после рождения было отмечено у 110 детей (у 70 – с септицемией, у 29 – с пневмонией, у 11 – с менингитом); 92 пациента в связи с тяжестью состояния были переведены в блок интенсивной терапии. Авторы отмечают, что, несмотря на проводимую терапию, летальный исход имел место у 21 пациента. При этом 15 детей умерли в раннем неонатальном периоде, 5 – в течение 28 дней после рождения, 1 – на 20-й неделе жизни от некротизирующего энтероколита. Наиболее высокий уровень летальности был установлен у новорожденных с септицемией: из 70 детей с *H. influenzae* септицемией умерло 16 пациентов. Авторы установили увеличение частоты встречаемости инфекции и риска неблагоприятного исхода при снижении срока гестации. Так, максимальная летальность (19 %) от *H. influenzae* инфекции была отмечена среди недоношенных детей. При этом каждая дополнительная неделя гестации снижала риск летальности на 21 %. Среди выживших недоношенных впоследствии у каждого четвертого имели место долгосрочные осложнения: хроническая ДН, ВЖК тяжёлой степени, детский церебральный паралич, гидроцефалия, судороги, множественные абсцессы печени, острая почечная недостаточность. Только у 5 пациентов из 118 *H. influenzae* неонатальная инфекция развилась после 48 ч после рождения. При этом только один из них был доношенным, у него имело место присоединение гриппозной инфекции (вирус гриппа человека А/Н1N1), что потребовало перевода в блок интенсивной терапии. На фоне проводимого лечения его состояние стабилизировалось, исход заболевания – благополучный. Среди недоношенных детей, у которых *H. influenzae* инфекция развилась после вторых суток жизни, отмечена следующая картина заболевания: у одного развилась пневмония и эпизоды пневмоторакса, но на фоне терапии состояние стабилизировалось; у остальных трех пациентов на 3–9-й день жизни развилась *H. influenzae* септицемия, из них выжили двое детей [20].

Отдельно необходимо остановиться на публикациях, которые описывают случаи благоприятного исхода неонатального сепсиса, вызванного *H. influenzae* [22, 23]. Так, S.M. al-Mofada (1994) представил 13 случаев неонатальной инфекции [22]. При этом в 12 случаях *H. influenzae* высевалась из лёгких, в 7 – из глаз и в 4 – из крови. В 13 случаях у пациентов развилась бронхопневмония, при которой 9 детей нуждались в проведении ИВЛ. У 7 новорожденных имел место изолированный конъюнктивит. Особо следует отметить, что во всех случаях наблюдалась лейкопения (количество лейкоцитов $< 5,0 \times 10^9/\text{л}$). На фоне проводимой терапии состояние всех пациентов стабилизировалось, неблагоприятных исходов заболевания отмечено не было [22].

S. Okubo с соавт. (2018) также представили случай благоприятного исхода неонатального сепсиса, вызванного *H. influenzae*, у ребенка, родившегося на 37-й неделе гестации с оценкой по шкале Апгар 9/9 баллов [23]. Беременность протекала без осложнений, но в родах у матери наблюдалась лихорадка и повышение СРБ более 90 мг/л. После рождения у ребенка развились диспноэ и цианоз, при этом количество лейкоцитов в клиническом анализе крови и концентрация СРБ были в пределах нормы. Несмотря на проводимую оксигенотерапию, отмечалось нарастание тахипноэ. Через 5 ч после рождения развилось апноэ, был назначен ампициллин. В связи с ухудшением состояния ребенок был переведен в отделение интенсивной терапии. Лабораторное обследование, проведенное в динамике, показало тенденцию к нарастанию лейкоцитов в клиническом анализе крови с $10,0 \times 10^9/\text{л}$ до $25,1 \times 10^9/\text{л}$ и увеличение уровня СРБ с 6,8 до 35,2 мг/л к концу вторых суток жизни. Результаты гистологического исследования плаценты свидетельствовали о наличии хориоамнионита и фуникулита. Бактериологическое обследование, проведенное в первые сутки, позволило выделить *H. influenzae* из крови, носовой полости и наружного слухового канала. Ампициллин был заменён цефотаксимом, который вводили в дозе 200 мг/кг/сут в комбинации с амикацином из расчета 15 мг/кг/сут. Курс указанной комбинированной антибактериальной терапии продолжался 3 дня. После выявления чувствительности *H. influenzae* к цефотаксиму амикацин был отменён. На фоне проводимой терапии была получена положительная клинико-лабораторная динамика. Состояние пациента стабилизировалось. При выписке гемофильная палочка высевалась только из наружного слухового канала [23].

Учитывая ограниченное количество публикаций в зарубежной и отечественной литературе, посвященных РНС, вызванному *H. influenzae*, мы посчитали необходимым поделиться собственным клиническим наблюдением.

Клинический случай / Clinical case

Мальчик Э. родился от первой беременности, мать ребенка на учете по беременности не состояла, не обследовалась, в родах был диагностирован хориоамнионит. Роды первые, естественным путем, в головном предлежании на сроке 35 нед. Масса тела при рождении составила 2600 г, рост – 46 см. При рождении у ребенка отмечалась брадикардия (ЧСС = 100 ударов в минуту), дыхание нерегулярное, поэтому он был помещен под источник лучистого тепла в открытую реанимационную систему. Начата ИВЛ через лицевую маску, которая проводилась в течение 3 мин. На этом фоне спонтанное дыхание стало регулярным, поэтому ребенок переведен на неинвазивную ИВЛ через биназальные канюли. Установлен желудочный зонд.

На 10-й минуте жизни с заместительной целью малоинвазивно введен берактант в дозе 100 мг/кг. Однако в динамике ДН нарастала, потребность в дополнительном кислороде для поддержания целевой сатурации крови кислородом увеличивалась, поэтому в возрасте 30 мин жизни под прямой ларингоскопией была выполнена интубация трахеи, ребенок переведен на инвазивную ИВЛ в режиме синхронизированной перемежающейся принудительной вентиляции (англ. synchronized intermittent mandatory ventilation, SIMV). Проведена катетеризация пупочной вены. В возрасте 65 мин жизни ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных / In the neonatal intensive care unit

С момента поступления и в течение первых 7 суток жизни у ребенка прогрессировала полиорганная недостаточность (оценка по модифицированной шкале NEOMOD (англ. Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score) в первые сутки жизни – 6 баллов), которая проявлялась в первую очередь тяжелой ДН, сердечно-сосудистой недостаточностью (дистрибутивный шок), ДВС-синдромом и метаболическими нарушениями. В первые трое суток жизни у ребенка имела место лихорадка с повышением температуры тела до 38 °C. Инфекционный токсикоз также проявлялся клинически выраженной серостью кожи, упорной тахикардией, максимально достигавшей 220 ударов в минуту, парезом кишечника (вздутие живота, застойное отделяемое по желудочному зонду), имела место гепатомегалия с увеличением печени из-под края реберной дуги до +5 см, лабораторно – персистированием метаболического ацидоза с максимальным отклонением концентрации буферных оснований (base excess, BE) от нормального уровня до –15. С первых часов жизни из интубационной трубки санировалась гнойная мокрота. По данным рентгенографии органов грудной полости, имели место признаки, характерные для пневмонии – высокоинтенсивное затемнение верхнего отдела правого легкого с четким нижним контуром, на фоне которого не прослеживаются бронхи. Ребенок нуждался в проведении инвазивной традиционной ИВЛ аппаратом Babylog VN500 (Dreger) в режиме SIMV со следующими параметрами: пиковое давление вдоха (англ. peak inspiratory pressure, PIP) = 22 см вод. ст., положительное давление в конце выдоха (англ. positive end expiratory pressure, PEEP) = 6 см вод. ст., фракция вдыхаемого кислорода (англ. fraction of inspiratory oxygen, FiO₂) = 0,5, время вдоха (англ. inspiratory time, Tin) = 0,35 секунд, установленная частота аппаратных вдохов на вентиляторе (англ. set frequency, Fset) = 40 вдохов в минуту, среднее давление в дыхательных путях (англ. mean airway pressure, MAP) = 11 см вод. ст. Экстубирован и переведен на неинвазивную ИВЛ через биназальные каню-

ли на 9-е сутки жизни, с 10-х суток жизни без респираторной поддержки.

С первых часов жизни манифестировал дистрибутивный шок (снижение среднего артериального давления до 22–25 мм рт. ст., симптом «белого пятна» – 6 секунд, отсутствие пульсации на периферических артериях, снижение диуреза до 1,2–1,8 мл/кг/ч, повышение уровня лактата в крови в период максимальных проявлений нарушений гемодинамики до 15 ммоль/л), который потребовал назначения комбинированной инотропной и вазопрессорной терапии. Комбинация препаратов включала в себя следующее сочетание и потребовавшиеся максимальные дозы: допамин 4 % в дозе 10 мкг/кг/мин, добутамин 1,25 % в дозе 20 мкг/кг/мин, адреналин 0,1 % в дозе 1,8 мкг/кг/мин, норадреналин в дозе 1,0 мкг/кг/мин. Максимальное значение модифицированного инотропного индекса (МИИ) составило 310 [24]. Указанная терапия сопровождалась введением дексаметазона каждые 6 ч в дозе 250 мг/кг внутривенно. На вторые сутки жизни по данным эхокардиографии были выявлены снижение сократительной способности миокарда (фракция выброса = 48 %) и признаки легочной гипертензии (повышение давления в легочной артерии до 50 мм рт. ст.), поэтому в лечение был добавлен левосимендан в дозе 0,1 мкг/кг/мин, на этом фоне МИИ снизился до значения 270. К 7-м суткам гемодинамика постепенно нормализовалась, что позволило отменить кардиотоническую поддержку.

ДВС-синдром манифестировал с первых часов жизни в виде кровоточивости мест инвазий и массивного желудочного кровотечения. В лечении неоднократно потребовалось проведение трансфузии свежезамороженной плазмы. На фоне массивного желудочного кровотечения развилась тяжелая анемия (гемоглобин на вторые сутки жизни – 113,0 г/л), которая потребовала проведения гемотрансфузии с заместительной целью эритроцитарной массой.

Таблица 1. Динамика основных лабораторных показателей.

Table 1. Dynamics of the main laboratory parameters.

Показатель Parameter	1-е сутки Day 1	2-е сутки Day 2	3-и сутки Day 3	8-е сутки Day 8	20-е сутки Day 20
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	129,0	113,0	146,0	193,0	118,0
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л Leukocytes, $\times 10^9$ /L	13,2	43,8	53,2	34,6	6,9
Нейтрофильный индекс Neutrophilic index	0,7	0,08	0,16	0,09	0
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л Platelets, $\times 10^9$ /L	280	273	289	314	399
Интерлейкин-6, пг/мл Interleukin-6, pg/ml	> 1000	–	5,9	< 2,0	–
Прокальцитонин, нг/мл Procalcitonin, ng/ml	11,77	–	24,26	1,08	–
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	14,52	–	11,11	1,71	1,66

В неврологическом статусе с рождения преобладала симптоматика выраженного угнетения центральной нервной системы. По данным нейросонографии: без особенностей. В динамике: состояние ребенка по мере уменьшения полиорганной дисфункции с улучшением, постепенно нормализовался неврологический статус. К моменту перевода в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) на 10-е сутки жизни ребенок начал активно реагировать на окружающий мир и сосать соску.

Метаболические нарушения проявлялись метаболическим ацидозом в течение первых 5 дней жизни, лактат-ацидозом, гипергликемией с максимальным повышением уровня глюкозы в крови до 22 ммоль/л. Коррекция гипергликемии проводилась титрованием инсулина в максимальной дозе 0,2 Ед/кг/ч.

Динамика лабораторных показателей / Dynamics of laboratory parameters

Среди лабораторных показателей в первые сутки жизни у ребенка в клиническом анализе крови были выявлены: сдвиг лейкоцитарной формулы влево с повышением нейтрофильного индекса (НИ) до 0,7; повышение содержания интерлейкина-6 (англ. interleukin-6, IL-6) более 1000 пг/мл, прокальцитонина (ПКТ) – до 11,77 нг/мл, СРБ – до 14,52 мг/л; динамика основных лабораторных показателей представлена в **таблице 1**.

По данным бактериологического исследования крови, взятой у ребенка при рождении, была выявлена гемофильная палочка (*H. influenzae*), которая также была обнаружена у ребенка в материале, взятом на бактериологическое исследование из зева и ануса, также в первые сутки жизни. У матери ребенка в крови, взятой сразу после родов, также была обнаружена *H. influenzae*. На основании клинико-лабораторных данных и результатов инструментальных исследований был выставлен основной клинический

диагноз: Ранний неонатальный сепсис, вызванный *H. influenzae*.

После стабилизации состояния и отмены кардиотонической поддержки (на 7-е сутки жизни) ребенку была проведена люмбальная пункция, менингоэнцефалит исключен (уровень белка, глюкозы и цитоз были в пределах возрастной нормы). Методом полимеразной цепной реакции в раннем неонатальном периоде была исследована кровь ребенка на цитомегаловирусную и герпетическую инфекцию, вирусы не обнаружены.

Лечение / Therapy

Стартовая антибактериальная терапия включала в себя комбинацию ампициллина сульбактама в дозе 75 мг/кг/сут с нетилмицином в дозе 6,0 мг/кг/сут (согласно инструкции к препарату). На вторые сутки жизни в связи с упорной лихорадкой и нарастанием тяжести полиорганной недостаточности (оценка по шкале NEOMOD на 2-е сутки жизни составила 8 баллов) антибактериальная терапия была изменена на комбинацию цефотаксима сульбактама в дозе 100 мг/кг/сут с ванкомицином в дозе 20 мг/кг/сут. На 8-е сутки жизни, учитывая сохраняющуюся зависимость от ИВЛ, сохраняющееся желудочное кровотечение, сохраняющийся лейкоцитоз в клиническом анализе крови до $34,6 \times 10^9/\text{л}$, вновь была изменена тактика антибактериальной терапии на комбинацию меропенема в дозе 60 мг/кг/сут с линезолидом в дозе 30 мг/кг/сут. На этом фоне была достигнута отчетливая клинко-лабораторная динамика, на следующие сутки ребенка удалось экстубировать на неинвазивную ИВЛ, а через день перевести в ОПННД. Ребенок был выписан домой в возрасте 28 дней жизни в удовлетворительном состоянии. Динамическое бактериологическое исследование крови, зева и ануса (было выполнено после первого результата еще дважды) роста гемофильной палочки не выявило.

Обсуждение / Discussion

Клинический пример РНС, вызванного *H. influenzae*, на наш взгляд, представляет особый интерес для клиницистов с практической точки зрения, поскольку демонстрирует все основные клинко-лабораторные критерии диагностики неонатального сепсиса, а также особенности, связанные с обсуждаемым этиологическим фактором. Так, в представленном наблюдении течение РНС, вызванного *H. influenzae*, характеризовалось развитием пневмонии, лихорадки и тяжелой полиорганной недостаточности, представленной ДН 3-й степени, ДВС-синдромом, септическим шоком, персистирующей легочной гипертензией и выраженными метаболическими нарушениями в сочетании со значительным увеличением с первых часов жизни маркеров воспаления, особенно IL-6. Послед-

ний в данном клиническом примере оказался более показательным лабораторным маркером воспаления в первые часы жизни в сравнении с ПКТ и СРБ. В то же время к третьим суткам жизни отмечено существенное снижение IL-6 и нарастание ПКТ. Данное обстоятельство можно расценивать либо как более позднюю реакцию ПКТ на течение инфекции, либо как признак персистенции возбудителя с интенсификацией инфекционно-воспалительного процесса.

Учитывая представленные выше данные, особый интерес представляет мнение J. Eichberger с соавт. (2022), которые предлагают дифференцированно использовать биомаркеры в зависимости от периода неонатального сепсиса. Так, в качестве наиболее надежных лабораторных маркеров авторы предлагают использовать в раннюю фазу неонатального сепсиса IL-6 и IL-8, в среднюю фазу – ПКТ и в позднюю фазу – СРБ [25]. В пользу этого свидетельствуют и результаты метаанализа, проведенного X. Qiu с соавт. (2018), которые указывают на то, что СРБ и ПКТ недостаточно надежны для ранней диагностики неонатального сепсиса у новорожденных детей от матерей с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) [26]. Так, чувствительность и специфичность СРБ для ранней диагностики неонатального сепсиса с ПРПО была менее 60 % и 80 % соответственно. Чувствительность и специфичность ПКТ для ранней диагностики неонатального сепсиса с ПРПО составляла 53 и 45 % соответственно. Кроме того, физиологически ПКТ может увеличиваться с 1 до 10 нг/мл у здоровых новорожденных в течение 48 ч после рождения. В то время как IL-6 оказался наиболее достоверным в ранней диагностике неонатального сепсиса при ПРПО, AUC (англ. area under curve) сепсиса новорожденных с ранним началом для IL-6 составила 0,9817 пг/мл [26]. При этом особо следует обратить внимание на сообщение W.E. Benitz (2010), который показал, что для более раннего выявления неонатального сепсиса комбинация IL-6, СРБ и ПКТ превосходит использование каждого из данных маркеров воспаления в отдельности [27].

Возвращаясь к представленному нами клиническому наблюдению, обращаем внимание на проводимый в динамике комплексный анализ результатов клинического, инструментального и лабораторного обследования (клинический анализ крови, биомаркеры воспаления, бактериологическое обследование и др.) с первых часов жизни ребенка. При этом особо следует отметить, что выраженный сдвиг нейтрофильной формулы влево в первые сутки жизни (повышение НИ до 0,7) в дальнейшем сопровождался нарастанием лейкоцитоза до $43,8 \times 10^9/\text{л}$ на вторые сутки жизни и $53,2 \times 10^9/\text{л}$ на третьи сутки жизни. Указанная отрицательная динамика лабораторных показателей с параллельным повышением ПКТ на фоне одновременного ухудшения клинической симптоматики и на-

растания полиорганной недостаточности послужила поводом для проведения смены антибактериальных препаратов. Коррекция терапии позволила добиться клинического улучшения. При этом стабилизация клинического состояния ребенка была сопоставима с положительной динамикой обсуждаемых лабораторных показателей к 8-м суткам жизни.

Заключение / Conclusion

Представленный клинический случай интересен тем, что удалось не только верифицировать возбудитель заболевания (обнаружение *H. influenzae* при

бактериологическом обследовании крови ребенка), но и выявить *H. influenzae* в крови матери. Можно при этом сделать предположение о том, что в данном конкретном случае вертикальная передача *H. influenzae* от матери к плоду, его инфицирование и развитие в дальнейшем инфекционного воспаления могли стать основной причиной преждевременных родов.

Пациент выжил и выписан домой в удовлетворительном состоянии. Результаты нашего обзора показывают, что *H. influenzae* становится все более признанной причиной врожденных неонатальных инфекций, особенно у недоношенных детей.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 06.03.2023. В доработанном виде: 10.06.2023.	Received: 06.03.2023. Revision received: 10.06.2023.
Принята к печати: 16.06.2023. Опубликована онлайн: 19.06.2023.	Accepted: 16.06.2023. Published online: 19.06.2023.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Исследование проведено без финансовой поддержки.	The study was not sponsored.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Oza S., Lawn J.E., Hogan D.R. et al. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bull World Health Organ.* 2015;93(1):19–28. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.139790>.
- Голубцова Ю.М., Дегтярев Д.Н. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению раннего неонатального сепсиса. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014;(2):15–25.
- Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D.M., Schlattmann P. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):223–30. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8).
- Дмитриев А.В., Заплатников А.Л. Неонатальный сепсис: современные диагностические возможности. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2022;101(1):140–8. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-140-148>.
- Simonsen K.A., Anderson-Berry L.N., Delair S.F., Davies H.D. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21–47. <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-13>.
- Kuhn P., Dheu C., Bolender C. et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(5):479–87. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01132.x>.
- Santhanam S., Arun S., Rebekah G. et al. Perinatal risk factors for neonatal early-onset group B streptococcal sepsis after initiation of risk-based maternal intrapartum antibiotic prophylaxis – a case control study. *J Trop Pediatr.* 2018;64(4):312–6. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmx068>.
- Dustin D. F., Karen M. P. Neonatal early-onset sepsis. *Neoreviews.* 2022;23(11):756–70. <https://doi.org/10.1542/neo.23-10-e756>.
- Takassi O.E., Atakouma Y.D., Desfrere L. Predictors of early-onset neonatal sepsis in premature newborns: Case-control study. *Arch Pediatr.* 2022;29(3):183–7. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.01.013>.
- Hills T., Sharpe C., Wong T. et al. Fetal loss and preterm birth caused by intraamniotic Haemophilus influenzae infection, New Zealand. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(9):1749–54. <https://doi.org/10.3201/eid2809.220313>.
- Mathies A.W., Hodgman J., Ivler D. Haemophilus influenzae meningitis in a premature infant. *Pediatrics.* 1965;35:791–2.
- Ingman M.J. Neonatal Hemophilus influenzae septicemia. Originating from maternal amnionitis. *Am J Dis Child.* 1970;119(1):66–7. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1970.02100050068015>.
- Nicholls S., Yuille T.D., Mitchell R.G. Perinatal infections caused by Haemophilus influenzae. *Arch Dis Child.* 1975;50(9):739–41. <https://doi.org/10.1136/adc.50.9.739>.
- Pickering L.K., Simon F.A. Reevaluation of neonatal Hemophilus influenzae infections. *South Med J.* 1977;70(2):205–7, 212. <https://doi.org/10.1097/00007611-197702000-00031>.
- Stoll B.J., Gordon T., Korones S.B. et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1996;129(1):72–80. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70192-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70192-0).
- Hershckowitz S., Elisha M.B., Fleisher-Sheffer V. et al. A cluster of early neonatal sepsis and pneumonia caused by nontypable Haemophilus influenzae. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11):1061–2. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000143650.52692.42>.
- Schuchat A., Dowell S.F. Pneumonia in children in the developing world: new challenges, new solutions. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004;15(3):181–9. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2004.05.010>.
- Campognone P., Singer D.B. Neonatal sepsis due to nontypable Haemophilus influenzae. *Am J Dis Child.* 1986;140(2):117–21. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140160035025>.
- Dobbelaere A., Jeannin P., Bovyn T., Ide L. Haemophilus influenzae: a forgotten cause of neonatal sepsis? *Acta Clin Belg.* 2015;70(3):204–6. <https://doi.org/10.1179/2295333714Y.0000000104>.
- Collins S., Ramsay M., Slack M.P. et al. Risk of invasive Haemophilus influenzae infection during pregnancy and association with adverse fetal

outcomes. *JAMA*. 2014;311(11):1125–32. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.1878>.

21. Chowdhury S.R., Bharadwaj S., Chandran S. Fatal, fulminant and invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* infection in a preterm infant: a re-emerging cause of neonatal sepsis. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(1):30. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5010030>.
22. al-Mofada S.M. Neonatal *Haemophilus influenzae* infections. *J Infect*. 1994;29(3):283–7. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(94\)91174-6](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(94)91174-6).
23. Okubo S., Fujioka K., Yamane M. et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* sepsis in a term neonate. *Kobe J Med Sci*. 2018;63(4):E105–E108.
24. Карпова А.Л., Мостовой А.В., Прутко Е.Е. и др. Интерлейкин-6 как индикатор тяжести полиорганной недостаточности у недоношенных

детей с массой тела менее 1500 г: ретроспективное когортное исследование. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2023;102(1):54–63. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-54-63>.

25. Eichberger J., Resch E., Resch B. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers. *Front Pediatr*. 2022;10:840288. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.840288>.
26. Qiu X., Zhang L., Tong Y. et al. Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(47):e13146. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013146>.
27. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):421–38. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.12.001>.

References:

1. Oza S., Lawn J.E., Hogan D.R. et al. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000–2013. *Bull World Health Organ*. 2015;93(1):19–28. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.139790>.
2. Golubtsova Yu.M., Degtyarev D.N. Modern approaches to preventing, diagnosing, and treating early-onset neonatal sepsis. [Sovremennye podhody k profilaktike, diagnostike i lecheniyu rannego neonatal'nogo sepsisa]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2014;(2):15–25. (In Russ.).
3. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D.M., Schlattmann P. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6(3):223–30. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30063-8).
4. Dmitriev A.V., Zaplatnikov A.L. Neonatal sepsis: modern diagnostic capabilities. [Neonatal'nyj sepsis: sovremennye diagnosticheskie vozmozhnosti]. *Pediatrya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2022;101(1):140–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-140-148>.
5. Simonsen K.A., Anderson-Berry L.N., Delair S.F., Davies H.D. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(1):21–47. <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-13>.
6. Kuhn P., Dheu C., Bolender C. et al. Incidence and distribution of pathogens in early-onset neonatal sepsis in the era of antenatal antibiotics. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(5):479–87. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01132.x>.
7. Santhanam S., Arun S., Rebekah G. et al. Perinatal risk factors for neonatal early-onset group B streptococcal sepsis after initiation of risk-based maternal intrapartum antibiotic prophylaxis – a case control study. *J Trop Pediatr*. 2018;64(4):312–6. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmx068>.
8. Dustin D. F., Karen M. P. Neonatal early-onset sepsis. *Neoreviews*. 2022;23(11):756–70. <https://doi.org/10.1542/neo.23-10-e756>.
9. Takassi O.E., Atakouma Y.D., Desfrere L. Predictors of early-onset neonatal sepsis in premature newborns: Case-control study. *Arch Pediatr*. 2022;29(3):183–7. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.01.013>.
10. Hills T., Sharpe C., Wong T. et al. Fetal loss and preterm birth caused by intraamniotic *Haemophilus influenzae* infection, New Zealand. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(9):1749–54. <https://doi.org/10.3201/eid2809.220313>.
11. Mathies A.W., Hodgman J., Ivler D. *Haemophilus influenzae* meningitis in a premature infant. *Pediatrics*. 1965;35:791–2.
12. Ingman M.J. Neonatal *Haemophilus influenzae* septicemia. Originating from maternal amnionitis. *Am J Dis Child*. 1970;119(1):66–7. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1970.02100050068015>.
13. Nicholls S., Yuille T.D., Mitchell R.G. Perinatal infections caused by *Haemophilus influenzae*. *Arch Dis Child*. 1975;50(9):739–41. <https://doi.org/10.1136/adc.50.9.739>.
14. Pickering L.K., Simon F.A. Reevaluation of neonatal *Haemophilus influenzae* infections. *South Med J*. 1977;70(2):205–7, 212. <https://doi.org/10.1097/00007611-197702000-00031>.
15. Stoll B.J., Gordon T., Korones S.B. et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996;129(1):72–80. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70192-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70192-0).
16. Hershckowitz S., Elisha M.B., Fleisher-Sheffer V. et al. A cluster of early neonatal sepsis and pneumonia caused by nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(11):1061–2. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000143650.52692.42>.
17. Schuchat A., Dowell S.F. Pneumonia in children in the developing world: new challenges, new solutions. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004;15(3):181–9. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2004.05.010>.
18. Campognone P., Singer D.B. Neonatal sepsis due to nontypeable *Haemophilus influenzae*. *Am J Dis Child*. 1986;140(2):117–21. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1986.02140160035025>.
19. Dobbelaere A., Jeannin P., Bovyn T., Ide L. *Haemophilus influenzae*: a forgotten cause of neonatal sepsis? *Acta Clin Belg*. 2015;70(3):204–6. <https://doi.org/10.1179/2295333714Y.0000000104>.
20. Collins S., Ramsay M., Slack M.P. et al. Risk of invasive *Haemophilus influenzae* infection during pregnancy and association with adverse fetal outcomes. *JAMA*. 2014;311(11):1125–32. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.1878>.
21. Chowdhury S.R., Bharadwaj S., Chandran S. Fatal, fulminant and invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* infection in a preterm infant: a re-emerging cause of neonatal sepsis. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(1):30. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5010030>.
22. al-Mofada S.M. Neonatal *Haemophilus influenzae* infections. *J Infect*. 1994;29(3):283–7. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(94\)91174-6](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(94)91174-6).
23. Okubo S., Fujioka K., Yamane M. et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae* sepsis in a term neonate. *Kobe J Med Sci*. 2018;63(4):E105–E108.
24. Karpova A.L., Mostovoi A.V., Prutko E.E. et al. IL-6 as an indicator for the severity of the multiple organ dysfunction syndrome in preterm infants weighing less than 1500 g: a retrospective cohort study. [Интерлейкин-6 как индикатор тяжести полиорганной недостаточности у недоношенных детей с массой тела менее 1500 г: ретроспективное когортное исследование]. *Pediatrya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2023;102(1):54–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-54-63>.
25. Eichberger J., Resch E., Resch B. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers. *Front Pediatr*. 2022;10:840288. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.840288>.
26. Qiu X., Zhang L., Tong Y. et al. Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(47):e13146. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013146>.
27. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010;37(2):421–38. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.12.001>.

Сведения об авторах:

Карпова Анна Львовна – к.м.н., врач-неонатолог, зав. неонатологическим стационаром ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; доцент кафедры неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Россия; член Совета Российского общества неонатологов. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1024-0230>.

Мостовой Алексей Валерьевич – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, врач-неонатолог, руководитель службы реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; доцент кафедры неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия; ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Россия; главный внештатный специалист-неонатолог Министерства здравоохранения Российской Федерации в Северо-Кавказском федеральном округе. E-mail: alvalmost@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7040-9683>. Scopus Author ID: 57201723894.

Мартиросян Сергей Валерьевич – к.м.н., зам. главного врача по акушерской помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; ассистент кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8684-9274>.

Орлова Ольга Евгеньевна – к.б.н., зав. микробиологической лабораторией ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия; доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки Факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-1116>.

Карпов Леонид Николаевич – студент международного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4252-4390>.

Заплатников Андрей Леонидович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, проректор по учебной работе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>.

About the authors:

Anna L. Karpova – MD, PhD, Intensive Care Specialist, Neonatologist, Head of Neonatal Inpatient Department, Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russia; Associate Professor, Gavryushov Neonatal Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; Assistant, Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; Board Member of the Russian Society of Neonatologists. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1024-0230>.

Aleksei V. Mostovoi – MD, PhD, Intensive Care Specialist, Neonatologist, Head of Resuscitation and Intensive Care Service, Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russia; Associate Professor, Gavryushov Neonatal Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; Assistant, Department of Polyclinic Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; Chief External Neonatologist of the Ministry of Health of the Russian Federation in the North Caucasus Federal District. E-mail: alvalmost@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7040-9683>. Scopus Author ID: 57201723894.

Sergei V. Martirosyan – MD, PhD, Deputy Chief Obstetrician, Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russia; Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8684-9274>.

Olga E. Orlova – MD, PhD (Biology), Head of Microbiological Laboratory, Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russia; Associate Professor, Department of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7210-1116>.

Leonid N. Karpov – Student, International Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4252-4390>.

Andrey L. Zaplatnikov – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of Gavryushov Neonatal Department; Professor, Academician Speransky Department of Pediatrics, Vice-Rector for Education, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>.