

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 5



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 5

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-90; эл. почта: info@jrbis-4.ru.



Редкий случай раннего неонатального сепсиса, вызванного *Proteus mirabilis*, у первого ребенка из тетрахориальной триамниотической тройни

А.Л. Карпова^{1,2,3}, А.В. Мостовой^{1,2,3}, О.В. Авдей¹, Е.А. Дудкина¹, С.П. Загдай¹,
Л.А. Аникеева¹, А.П. Хотеева¹, О.Е. Орлова^{1,4}, Н.Ю. Карпов⁵

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Саляма Адиля, 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, 119234 Москва, Ленинские горы, д. 1;

⁵ГБУЗ Ярославской области «Тутаевская центральная районная больница»; Россия, 152303 Тутаев, ул. Комсомольская, д. 104

Для контактов: Алексей Валерьевич Мостовой, e-mail: valmost@mail.ru

Резюме

Ранний неонатальный сепсис (РНС) является одним из наиболее тяжелых заболеваний периода новорожденности и нередко сопряжен с крайне неблагоприятными исходами. Во многом тяжесть состояния и результаты выхаживания новорожденных детей зависят от этиологии генерализованного бактериального процесса. Основными возбудителями РНС традиционно считаются стрептококк группы В и кишечная палочка, значительно реже встречаются другие грамотрицательные бактерии, среди которых как казуистические описываются случаи развития РНС, вызванные *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*). Представляем обзор современной литературы, посвященный роли *P. mirabilis* в развитии неонатального сепсиса с характерными для данного возбудителя особенностями течения заболевания и исходами, а также клинический случай РНС, вызванного *P. mirabilis*. Данное клиническое наблюдение эксклюзивно не только редкостью возбудителя заболевания, но и тем, что протекало оно с точки зрения повреждения головного мозга более благоприятно, в отличие от описанных в мировой литературе подобных случаев, а также тем, что новорожденный ребенок с РНС – первый из тройни, а у двух других детей РНС не развился, несмотря на то, что у них тоже был выявлен *P. mirabilis*.

Ключевые слова: ранний неонатальный сепсис, РНС, экстракорпоральное оплодотворение, многоплодная беременность, акушерский пессарий, внутриамниотическая инфекция, синдром системной воспалительной реакции

Для цитирования: Карпова А.Л., Мостовой А.В., Авдей О.В., Дудкина Е.А., Загдай С.П., Аникеева Л.А., Хотеева А.П., Орлова О.Е., Карпов Н.Ю. Редкий случай раннего неонатального сепсиса, вызванного *Proteus mirabilis*, у первого ребенка из тетрахориальной триамниотической тройни. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(5):743–753. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.543>.

A rare case of early-onset neonatal sepsis caused by *Proteus mirabilis* in the first infant of tetrachorionic triamniotic triplets

Anna L. Karpova^{1,2,3}, Aleksei V. Mostovoi^{1,2,3}, Olga V. Avdei¹, Eugenia A. Dudkina¹, Svetlana P. Zagdai¹, Lyubov' A. Anikeeva¹,
Anna P. Khoteeva¹, Olga E. Orlova^{1,4}, Nikolai Yu. Karpov⁵

Редкий случай раннего неонатального сепсиса, вызванного *Proteus mirabilis*, у первого ребенка из тетрахориальной триамниотической тройни

¹Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow 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 Leninskie Gory, Moscow 119234, Russia;

⁵Tutaev Central District Hospital; 104 Komsomolskaya Str., Tutaev, Yaroslavl Region 152303, Russia

Corresponding author: Aleksei V. Mostovoi, e-mail: valmost@mail.ru

Abstract

Early-onset neonatal sepsis (EONS) is one of the most severe diseases of the neonatal period and is often coupled to extremely unfavorable outcomes. In many ways, the severity of the condition and the results of newborn nursing depend on the etiology of the bacterial process. The major EONS pathogens are traditionally considered to be *Streptococcus* group B and *E. coli*, much less common are other Gram-negative bacteria including casuistic cases caused by *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*). The article provides a review on the *P. mirabilis* role in developing neonatal sepsis with pathogen-specific disease course and outcomes. In addition, we describe a clinical case of *P. mirabilis*-caused EONS not only primarily characterized by the rarity of its causative agent, but also that it proceeded with a more favorable brain damage in contrast to similar cases described worldwide and because the neonatal EONS developed in one of triplets, with two other babies being asymptomatic despite that *P. mirabilis* was also detected.

Keywords: early-onset neonatal sepsis, EONS, extracorporeal fertilization, multiple pregnancies, obstetric pessary, intraamniotic infection, systemic inflammatory reaction syndrome.

For citation: Karpova A.L., Mostovoi A.V., Avdei O.V., Dudkina E.A., Zagdai S.P., Anikeeva L.A., Khoteeva A.P., Orlova O.E., Karpov N.Yu. A rare case of early-onset neonatal sepsis caused by *Proteus mirabilis* in the first infant of tetrachorionic triamniotic triplets. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(5):743–753. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.543>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Ранний неонатальный сепсис (РНС), вызванный *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), встречается крайне редко.
- ▶ РНС, вызванный *P. mirabilis*, чаще всего сопряжен с летальным исходом или развитием тяжелых абсцессов головного мозга у новорожденных.
- ▶ Очень мало описаний подобных случаев в мире, в России не описано ни одного случая.

Что нового дает статья?

- ▶ Это первое в России описание клинического случая РНС, вызванного *P. mirabilis*.
- ▶ Представлено обобщение существующих данных в мире по этой проблеме, а также детальное описание клинического случая.
- ▶ Представлены особенности течения внутриамниотической инфекции у тетрахориальной триамниотической тройни.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Данный клинический случай будет напоминать о том, что этиология РНС разнообразнее привычных представлений.
- ▶ Публикация позволит своевременно заподозрить этиологию инфекционного процесса, вызванного *P. mirabilis*.
- ▶ Выбранная тактика этиотропной терапии и купирования полиорганной недостаточности может послужить примером при оказании помощи пациентам с данным заболеванием, поскольку исход был благоприятный.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Early-onset neonatal sepsis (EONS) caused by *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) is extremely rare.
- ▶ *P. mirabilis*-caused EONS is most often associated with death or development of severe neonatal brain abscesses.
- ▶ A few reports of such cases are available worldwide, and none of them was described in Russia.

What are the new findings?

- ▶ The article provides the first description of EONS clinical case caused by *P. mirabilis* in Russia.
- ▶ A summary of the existing global data on this issues and a detailed description of the clinical case are presented.
- ▶ The features of intraamniotic infection course in tetrachorial triamniotic triplets are presented.

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

- ▶ The presented clinical case will remind that EONS etiology is more diverse than usual.
- ▶ The article may allow to timely suspect etiology of *P. mirabilis*-caused infectious process.
- ▶ The chosen etiotropic therapy tactics and relief of multiple organ failure may be an example on providing care to patients with this disease due to favorable outcome.

Введение / Introduction

Традиционно наиболее частыми этиологически значимыми бактериальными возбудителями раннего неонатального сепсиса (РНС) во всем мире являются стрептококки группы В и кишечная палочка, гораздо реже – энтерококки и стафилококки [1]. Однако встречаются и казуистические ситуации, когда в крови у новорожденных с РНС выявляются крайне редкие и нетипичные для данного возраста бактерии. Так, например, в исследовании Л.Г. Бороной с соавт. (2019) описывается случай выявления из крови новорожденного с врожденной высокой кишечной непроходимостью *Rahnella aquatilis* [2]. В.А. Анохин с соавт. (2012) представлен фатальный случай РНС, вызванного *Corynebacterium amycolatum*, где смерть ребенка наступила на 4-е сутки после рождения на фоне полиорганной недостаточности (ПОН) с формированием микроабсцессов надпочечников [3]. В 2022 г. А.Л. Карповой с соавт. был описан первый подтвержденный случай врожденной инфекции SARS-CoV-2 у недоношенного младенца [4]. А годом позже А.Л. Карповой с соавт. (2023) представлен случай РНС у недоношенного ребенка, вызванного *Haemophilus influenzae*, с позитивным исходом, ребенок был выписан домой [5]. Случаев РНС, вызванного *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), представленных за последние 10 лет в отечественной базе данных eLibrary.ru и научной электронной библиотеке «Киберленинка» (ключевые слова для поискового запроса: «ранний неонатальный сепсис», «*Proteus mirabilis* у новорожденных», «ранний неонатальный сепсис, вызванный *Proteus mirabilis*»), обнаружить в ходе анализа нам не удалось.

***Proteus mirabilis* и ранний неонатальный сепсис / *Proteus mirabilis* and early-onset neonatal sepsis**

Proteus mirabilis крайне редко вызывает у новорожденных детей развитие РНС. Бактерии рода *Proteus* в течение долгого времени не причислялись к возбудителям серьезных инфекционно-воспалительных заболеваний, а *P. mirabilis* расценивался как нетипичный нозокомиальный патоген с достаточно низкой вероятностью развития бактериемии [6, 7]. Однако в связи с улучшением диагностических возможностей было установлено, что микроорганизмы способны вызывать трудно поддающиеся лечению заболевания желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Последнее подтверждается данными трехлетнего ретроспективного когортного исследования в двух акушерских центрах Ирландии, в котором была проведена оценка 47676 родов и идентифицировано 158 случаев пиелонефрита беременных. Среди выявленных патогенов *P. mirabilis* встречался в 5 % случаев [8].

Сообщения о заболеваемости РНС, вызванным *P. mirabilis*, в мировой литературе малочисленны и разноречивы. Обзор случаев бактериального менингита, поступивших в Детский медицинский центр в Далласе в период с 1969 по 1989 гг., проведенный V. Unhanand с соавт., выявил 98 случаев, 4 % из которых были вызваны *P. mirabilis* [9]. Путь заражения не установлен, но предполагается, что это восходящая инфекция во время родов из-за ее раннего проявления. P. Sikias с соавт. в 2023 г. выявили один случай РНС, вызванный *P. mirabilis*, из всех 108 зарегистрированных в Парижском регионе случаев РНС в период с 2019 по 2021 гг. (0,9 %) [10]. В клинике медицинского колледжа в Бангладеш в период с января 2014 г. по декабрь 2015 г. клинически сепсис был заподозрен у 70 новорожденных, подтвержден бактериологически у 22 новорожденных (31,42 %), среди которых *Proteus* выявлен у 3 (13,63 %) детей [11]; по данным А.Е. Shabaan с соавт. (2018), *Proteus* выделен у 2 из 54 новорожденных детей (3,7 %) [12]. По результатам исследования, проведенного на Гаити в 2017 г., *P. mirabilis* у новорожденных с сепсисом был выделен в 29 из 319 наблюдений (9,1 %) [13].

Многие авторы преимущественно описывают отдельные клинические ситуации, указывая на то, что для данного заболевания характерно развитие менингита и абсцессов головного мозга [14, 15]. В большинстве случаев, описанных в литературе, течение инфекции оказывается фатальным и сопровождается тяжелыми неврологическими осложнениями с развитием абсцессов головного мозга и формированием пневмоцефалии, несмотря на назначение соответствующих антибиотиков [16]. С.Р. Darby с соавт. в 1978 г. опубликовали, по их мнению, уникальный случай РНС, вызванного *P. mirabilis*, у младенца, у которого вскоре после рождения развился абсцесс головного мозга, а был выявлен только в возрасте 2,5 месяцев [17]. Т. Okubo с соавт. в 1984 г. также представили наблюдение про доношенную девочку, у которой заболевание манифестировало с клонических судорог в возрасте 56 часов жизни. Компьютерную томографию (КТ) головного мозга выполнили через 7 дней после рождения, обнаружили большие участки низкой плотности в обеих лобных долях. Первую операцию сделали через 28 дней после рождения, аспирировали большое количество желтовато-серого гноя, из которого вырос *P. mirabilis*. В 2 месяца вскрыли левый лобный абсцесс, и снова из гноя был культивирован *P. mirabilis* [18]. М. Carre с соавт. (1987) сообщили о 8 случаях абсцессов головного мозга, вызванных *P. mirabilis*, в период новорожденности. Авторы подчеркнули скрытность клинических особенностей и важность использования ультразвукового скрининга для наиболее раннего выявления абсцессов [19].

В данном контексте очень показательным является первый неонатальный случай менингита, вызванного

P. mirabilis, зарегистрированный в Корее в 2017 г. Основная идея публикации заключается в том, что новорожденному с менингитом, вызванным *P. mirabilis*, требуется серийная визуализация головного мозга в динамике, поскольку абсцессы могут развиваться не сразу и даже на фоне улучшения клинической симптоматики. Авторы описывают недоношенную девочку с гестационным возрастом 36 недель и 5 дней, у которой на 4-е сутки жизни появились лихорадка, судороги и желтуха. Был диагностирован бактериальный менингит, начато лечение антибиотиками. В культурах крови и спинномозговой жидкости был обнаружен *P. mirabilis*, чувствительный к цефотаксиму, амикацину и меропенему. По данным КТ головного мозга, исходно абсцессов не было. Наблюдалось улучшение клинических симптомов. Однако на 18-й день госпитализации по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга был выявлен абсцесс головного мозга в правой лобной доле [20].

Абсцессы при неонатальном сепсисе, вызванном *P. mirabilis*, могут возникать не только в головном мозге, но и в надпочечниках. J.R. Lizardo-Barahona с соавт. в 1990 г. описали клинический случай 22-дневного новорожденного, направленного в больницу с подозрением на опухоль брюшной полости и лихорадкой. При поступлении проводилась дифференциальная диагностика между кальцинированным кровоизлиянием в правый надпочечник и нейробластомой. Во время операции был обнаружен абсцесс правого надпочечника, в посевах гноя вырос *P. mirabilis*. Оказалось, что у ребенка имела место частично кальцинированная абсцедирующая гематома правого надпочечника [21].

К сожалению, в литературе все чаще сообщается о резистентности *P. mirabilis* ко многим антибиотикам [22–24]. Так, S. Jain с соавт. в 2016 г. описали вспышку 5 случаев позднего неонатального сепсиса в отделении интенсивной терапии новорожденных в Индии, вызванную *P. mirabilis*, продуцирующим вариант VEB-1 фермента β-лактамазы¹, определяющего множественную лекарственную устойчивость. Из проб крови и других локусов были выделены 13 штаммов *P. mirabilis*, 12 из которых оказались чувствительными только к ципрофлоксацину и карбапенемам. Источником инфекции был загрязненный флакон с раствором декстрозы, из которого многократно набирался препарат разным детям. Вспышка сепсиса сочеталась с высокой смертностью (80 %) [25]. В пробах крови у 100 новорожденных в возрасте от 1 до 89 дней жизни были выявлены штаммы *Proteus* (14,28 %), обладавшие высокой чувствительностью к амикацину (75 %) и резистентностью к имипенему

и ципрофлоксацину (75 %) [26]. По данным O. Ullah с соавт. (2016), штаммы *Proteus*, выявленные у новорожденных с неонатальным сепсисом (в том числе, с РНС), продемонстрировали резистентность ко всем антибиотикам [27].

Хотя о РНС, вызванном *P. mirabilis*, в мировой литературе сообщается крайне редко, а его истинная распространенность неизвестна, серьезность заболевания все равно должна повышать осведомленность специалистов неонатального профиля. В описанном нами клиническом случае мы продолжаем расширять круг возбудителей, связанных с РНС. Наше клиническое наблюдение интересно еще и тем, что оно имело позитивный исход (в том числе, без развития абсцессов в головном мозге), в отличие от описанных в зарубежной литературе случаев неонатальной инфекции, вызванной *P. mirabilis*, которые обычно заканчивались либо летальным исходом, либо тяжелыми неврологическими нарушениями. Кроме того, мы более подробно описываем случай заболевания у недоношенного новорожденного ребенка из тройни (первый из тройни), однако представим информацию и о двух других детях из тройни, которые не развили РНС, но у них также был выделен *P. mirabilis* из нестерильных локусов.

Клиническое наблюдение / Case report

Анамнез беременности и родов / Anamnesis of pregnancy and delivery

Недоношенный мальчик Г. родился при сроке гестации 33 недели 2 дня. Беременность и роды у женщины 34 лет, страдающей первичным бесплодием, были первыми. Беременность тетрахориальной триамниотической тройней (неразвивающаяся беременность четвертого эмбриона) наступила после процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Во время беременности до 12-й недели женщина получала прогестерон и эноксапарин натрия, отмечалось повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), имела место угроза прерывания во II и III триместрах. Был наложен акушерский пессарий. Обследована на *Streptococcus agalactiae*, результат отрицательный. Роды произошли путем операции экстренного кесарева сечения при сроке гестации 33 недели 2 дня. Первый плод находился в поперечном положении. Околоплодные воды были мутными со зловонным запахом. Профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) проведена не полностью, удалось выполнить только однократное введение дексаметазона. Мальчик Г. родился первым из тройни в головном предлежа-

¹ англ. Vietnamese extended-spectrum β-lactamase – вьетнамский тип фермента расширенного спектра β-лактамазы. VEB, как и другие типы расширенной β-лактамазы, восприимчив к ингибированию клавулановой кислотой, но остается недостаточно изученным, поскольку молекулярная характеристика не проводится рутинно в диагностических лабораториях для скрининга этого гена. VEB-1 был впервые описан в изоляте *E. coli* из Вьетнама в 1998 г.

нии. Масса тела при рождении составила 1760 г, рост 43 см, окружность головы 30 см, окружность груди 29 см. Ребенок был оценен в родовом зале по шкале Апгар на 5/6/6² баллов. Масса тела при рождении второго ребенка из тройни (мальчик) – 1790 г, третьего (девочка) – 2225 г.

С рождения дыхание у ребенка было нерегулярным, поэтому он нуждался в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) через лицевую маску и в увеличении кислорода до 100 %. Оценка по шкале Сильвермана–Андерсен [28], выполненная на 4-й минуте жизни, достигала 7 баллов, поэтому выполнена интубация трахеи с последующим переводом на ИВЛ в режиме вспомогательной контролируемой ИВЛ (англ. Assist Control, AC) – режим с гарантированным объемом (англ. volume guarantee, VG) и следующими параметрами: VG = 4,0 мл/кг, максимальный уровень фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_{2max}) = 1,0, положительное давление в конце выдоха (англ. positive end-expiratory pressure, PEEP) = 6,0 см вод. ст., положительное давление вдоха (англ. positive inspiratory pressure, PIP) = 28–30 см вод. ст., частота аппаратных вдохов (Fset) = 50 в минуту. В возрасте 10 минут жизни введен порактант альфа (Курсурф®) в дозе 200 мг/кг. На 15-й минуте в пупочную вену был установлен полиуретановый катетер 4Fr. В возрасте 50 минут жизни ребенок в транспортном кувете на ИВЛ был доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН).

Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных / Stay in neonatal intensive care unit

У ребенка нарастали признаки прогрессирующей ПОН, о чем свидетельствовала оценка по модифицированной шкале NEOMOD (англ. Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score) [29] которая в первые 168 часов жизни достигала 8 баллов: тяжелая дыхательная недостаточность (ДН), персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН), септический шок, ДВС-синдром (массивное персистирующее легочное и желудочное кровотечение), острое почечное повреждение, метаболические нарушения, печеночная недостаточность, неврологические нарушения. Инфекционный токсикоз проявлялся бледно-серым цветом кожи, выраженным угнетением центральной нервной системы (ЦНС), персистирующим повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) до 190–200 ударов в минуту, нарушением моторики кишечника со вздутием живота и отхождением желчи по желудочному зонду, увеличением печени и селезенки, метаболическим ацидозом и лактат-ацидозом (максимальное повышение уровня лактата в крови

до 20 ммоль/л), гипергликемией (максимальное повышение уровня глюкозы в крови в первые 168 часов достигало 15 ммоль/л). Мокрота с рождения носила гнойный характер. Рентгенологически в первые 24 часа жизни диагностированы двусторонняя пневмония, отек легких и двусторонний гидроторакс.

По тяжести ДН проводилась традиционная ИВЛ, которая в связи с персистированием гипоксемии в первые 24 часа жизни была изменена на высокочастотную осцилляторную ИВЛ (ВЧОИВЛ), при этом FiO_{2max} достигала 1,0, а максимальное среднее давление в дыхательных путях в 1–3-и сутки жизни доходило до 25 мм рт. ст. По тяжести ДН недоношенному ребенку потребовалось повторное введение порактанта альфа через 3 и 50 часов после рождения в дозе 100 мг/кг. Третья доза сурфактанта введена после купирования массивного легочного кровотечения, возникшего через 30 часов после рождения. По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) на первой неделе жизни была диагностирована ПЛГН, поскольку среднее давление в легочной артерии максимально повышалось до 95 мм рт. ст. Индекс оксигенации (англ. oxygenation index, OI), рассчитанный как $OI = FiO_2 \times MAP \times 100 \% / PaO_2$ (где FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой смеси; MAP – среднее давление в дыхательных путях, см вод. ст.; PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, мм рт. ст. [30]), через 52 часа после рождения достиг 58. Для лечения ПЛГН добавили ингаляцию оксидом азота отечественным аппаратом АИТ-НО-01 Тианокс (РФЯЦ-ВНИИЭФ, Россия) в дозе 20 ppm (англ. parts per million; частиц на миллион) и медикаментозную терапию левосименданом в дозе 0,1–0,2 мкг/кг/мин.

В составе ПОН прогрессировал инфекционно-токсический шок, проводилась комбинированная инотропная и вазопрессорная терапия, требовалось назначение гидрокортизона. Максимальный модифицированный инотропный индекс (МИИ = доза дофамина (мкг/кг/мин) + доза добутамина (мкг/кг/мин) + 100×доза эпинефрина (мкг/кг/мин) + 100×доза норэпинефрина (мкг/кг/мин) [31]) в первые 168 часов после рождения достигал 210. На фоне дистрибутивного шока и острого почечного повреждения (в первые 48 часов снижение диуреза до 0,9–1,5 мл/кг/час, максимальный уровень креатинина в крови в возрасте 166 часов – 267,9 мкмоль/л, в возрасте 168 часов – 104 мкмоль/л, уровень калия в крови находился в пределах нормы) прогрессировал отечный синдром, развилась анасарка.

В структуре ПОН сразу же после рождения прогрессировали кровоточивость мест инвазий, массивное легочное и желудочное кровотечения, что расценивалось как проявление ДВС-синдрома, в лечение

² Согласно методическому письму от 2020 г. «Реанимация и стабилизация новорожденных в родовом зале», если вторая оценка по шкале Апгар менее 7 баллов, то такой новорожденный оценивается в третий раз на 10-й минуте.

была добавлена свежзамороженная плазма (СЗП). Развилась тяжелая анемия (гемоглобин на вторые сутки жизни составил 77,1 г/л), купирована переливанием эритроцитов. Персистировал парез кишечника, поэтому энтеральное питание не проводилось. В неврологическом статусе с рождения имело место выраженное угнетение ЦНС. По данным нейросонографии (НСГ), в первые 72 часа жизни были выявлены признаки отека головного мозга, венозного инфаркта левой затылочной доли больших полушарий, обнаружены гиперэхогенные включения в области таламусов. Далее проводился динамический мониторинг НСГ; признаков, характерных для абсцессов головного мозга, не было.

Показатели общего анализа крови в первые сутки жизни демонстрировали характерные для синдрома системной воспалительной реакции изменения: лейкопения ($1,9 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофильный индекс (НИ = юные формы нейтрофилов/общее число нейтрофилов) составил 0,38. Уровень интерлейкина (англ. interleukin, IL) IL-6 в периферической крови сразу же после рождения был более 1000 пг/мл, содержание прокальцитонина (ПКТ) – 6,38 нг/мл, С-реактивного белка (СРБ) – 113,74 мг/л. Динамика основных лабораторных показателей представлена в **таблице 1**. Врожденная цитомегаловирусная и герпетическая инфекции были исключены методом полимеразной цепной реакции.

Этиотропная и патогенетическая терапия / Etiotropic and pathogenetic therapy

С поступления в ОРИТН была начата комбинированная стартовая эмпирическая антибактериальная терапия ампициллином/сульбактамом с нетилмицином (режим дозирования осуществлялся согласно инструкции к препаратам).

Через 10 часов после рождения из нестерильных локусов (зев и анус) и крови (10^8) у ребенка был выявлен *P. mirabilis* (чувствительный к амикацину, амоксициллину/клавулановой кислоте, цефепиму, цефтазидиму, левофлоксацину, меропенему, пиперациллину/тазобактаму), который также вырос у матери

в полости матки (10^3), посев был взят во время кесарева сечения. *P. mirabilis* вырос в первые 24 часа жизни и у остальных детей из тройни, но только из зева и ануса (в крови роста не обнаружено). Заболевание у остальных детей из двойни (мальчик и девочка) протекало легче, требовалась непродолжительная неинвазивная респираторная терапия (в течение 3 дней), ПОН не развилась. После получения результатов бактериологического исследования совместно с клиническим фармакологом было принято решение об отмене стартовой антибактериальной терапии и назначении ребенку Г. следующей комбинации антибактериальных препаратов: цефотаксим/сульбактам с амикацином. Остальные дети из тройни выздоровели на фоне комбинации цефотаксима/сульбактама с ванкомицином.

Однако, несмотря на проводимую этиотропную и патогенетическую терапию, состояние мальчика Г. к концу первой недели жизни сохранялось крайне тяжелым, новорожденный продолжал нуждаться в комбинированной кардиотонической поддержке, в ВЧОИВЛ, персистировало желудочное кровотечение, в общем анализе крови прогрессировал лейкоцитоз с повышением на 9-е сутки жизни до $41,6 \times 10^9/\text{л}$ (**табл. 1**), поэтому тактика антибактериальной терапии была вновь изменена на комбинацию меропенема с азтреонамом и линезолидом.

На этом фоне состояние ребенка удалось постепенно стабилизировать, что позволило к 17-м суткам жизни отменить кардиотоническую поддержку. К 9-м суткам жизни развилась гипертрофия миокарда, ребенок консультирован врачом – детским кардиологом, в течение 15 дней проводилась терапия метопрололом. Отечный синдром персистировал в течение первого месяца жизни с последующим его полным разрешением. Кожа в участках наиболее выраженных скоплений отеков на первом месяце жизни окрасилась в темно-серый цвет. С 15-х суток жизни на фоне нарастания признаков холестаза кожа приобрела зеленый оттенок, который персистировал в течение 1,5 месяцев. Фракция прямого билирубина достигала 50–60 % от общего билирубина, максималь-

Таблица 1. Динамика основных лабораторных показателей.

Table 1. Dynamics of major laboratory parameters.

Показатель Parameter	1-е сутки Day 1	2-е сутки Day 2	3-и сутки Day 3	8-е сутки Day 8	30-е сутки Day 30
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	146,0	77,1	128,0	124,0	107,0
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ / Leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	1,9	7,8	14,0	21,7	17,6
Нейтрофильный индекс / Neutrophil index	0,38	0,32	0,42	0,30	0,21
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ / Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	212	88	43	127	162
Интерлейкин-6, пг/мл / Interleukin-6, pg/mL	>1000	>1000	158,00	42,80	9,60
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/mL	6,38	45,75	51,30	5,87	0,41
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/L	113,70	134,00	104,41	24,34	15,32

ное повышение уровня общего билирубина в крови зафиксировано на 19-е сутки жизни и составило 350 мкмоль/л. Максимальное повышение АЛТ достигало 491 ЕД/л с последующим постепенным снижением до 177 ЕД/л и нормализацией к моменту выписки из стационара, АСТ максимально – 182 ЕД/л с последующей нормализацией показателя. В течение 1,5 месяцев проводилось лечение неонатального холестаза урсодезоксихолевой кислотой. На фоне купирования отеков и холестаза цвет кожи стал бледно-розовым. Энтеральное питание удалось начать только с 11-х суток жизни сцеженным грудным молоком и специализированной молочной смесью «Пре Нутрилон 0» (Nutrilon, Нидерланды). К 30-м суткам жизни ребенок усваивал полный объем энтерального питания. Рост *P. mirabilis* у ребенка из крови, зева и ануса прекратился через 2 недели после рождения. Антибиотики были отменены на 31-е сутки жизни.

Респираторная терапия и исход / Respiratory therapy and outcome

По тяжести ДН ребенок до 30-х суток жизни нуждался в проведении инвазивной респираторной терапии: 22 дня требовалась ВЧОИВЛ с $\text{FiO}_{2\text{max}} = 1,0$, далее 10 дней проводилась традиционная ИВЛ, затем в течение 5 дней – неинвазивная ВЧОИВЛ, далее в течение суток – неинвазивная ИВЛ с последующим переходом на оксигенотерапию через кислородную маску (оксигенотерапия продолжалась с 36-х до 87-х суток жизни). В общей сложности потребность в респираторной поддержке у ребенка продолжалась в течение 87 дней. Потребность в проведении ингаляции оксида азота сохранялась 20 дней. Далее в лечение ПЛГН был добавлен силденафил в дозе 2,0 мг/кг/сут с последующим увеличением дозы до 4,0 мг/кг/сут, который удалось отменить на фоне купирования ПЛГН на 70-е сутки жизни.

У ребенка развилась классическая форма бронхолегочной дисплазии (БЛД), в лечении которой на 34-е и 51-е сутки жизни проводился курс дексаметазона, на 2–3-м месяцах жизни требовалась ингаляционная терапия ипратропия бромидом и будесонидом, назначался спиронолактон. По данным КТ легких, на 67-е сутки жизни выявлены признаки БЛД (фиброзно-буллезные изменения в обоих легких). Также врачом-офтальмологом была диагностирована ретинопатия недоношенных, которая не достигла оперативной стадии лечения и к 3,5 месяцам жизни перешла в регресс.

В неврологическом статусе длительно сохранялся синдром угнетения ЦНС, только к концу 2-го месяца жизни ребенок начал сосать, в 3 месяца высасывал весь суточный объем питания. Курировался совместно с врачом-неврологом и врачом-нейрохирургом. На первом месяце жизни после стабилизации состояния была получена спинномозговая жидкость, в которой данных за менингоэнцефалит не выявля-

но. На 67-е сутки жизни выполнена МРТ головного мозга, выявлены изменения в проекции червя и бо-лочечном пространстве обоих полушарий мозжечка, в проекции заднего рога правого бокового желудочка (последствия кровоизлияний), локальное расширение арахноидальных пространств в височных областях. Данных за абсцессы при МРТ головного мозга не было. По данным НСГ, после 67 суток жизни дифференцировка паренхимы сохранена, ликворные пространства не расширены.

Перевести ребенка из ОРИТН в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) удалось в возрасте 1,5 месяцев жизни, откуда мальчик был выписан домой почти на 2 месяца позже брата и сестры, проведя в перинатальном центре до полного выздоровления 106 дней. Два других ребенка были выписаны вместе с родителями домой в возрасте 1,5 месяцев. Отец и мать детей вместе находились в семейной палате по уходу за ними в перинатальном центре. В настоящее время ребенку 8 месяцев. Находится дома, растет и развивается по возрасту.

Обсуждение / Discussion

Описанный нами казуистический случай РНС у первого из тетрахориальной триамниотической тройни ребенка, вызванного *P. mirabilis*, интересен как классический пример неонатального сепсиса с редким для раннего перинатального периода возбудителем. Обсуждаемый вариант РНС, вызванного *P. mirabilis*, практически не отличается от описанного в 2023 г. случая РНС, обусловленного *H. influenzae* [5]. Оба случая грамотрицательного РНС объединяют такие характеристики, как преждевременные роды, наличие выраженного инфекционного токсикоза, пневмонии, ПОН, характерные лабораторные признаки наличия синдрома системной воспалительной реакции. Отдельного внимания заслуживает динамика IL-6 в крови, который в обоих клинических наблюдениях с первых часов жизни повышался до максимально определяемых лабораторными тестами значений с достаточно быстрым последующим снижением. IL-6 в обоих описанных нами наблюдениях с разными возбудителями существенно снижался уже к 3-м суткам жизни, в то время как уровень ПКТ в крови значительно возрастал. Рост ПКТ, вероятно, был связан с более поздней реакцией ПКТ на течение инфекционного процесса, либо свидетельствовал о персистенции возбудителя с интенсификацией инфекционно-воспалительного процесса.

Оба наблюдения также лишний раз подтвердили надежность определения уровня СРБ в крови как одного из оптимальных лабораторных тестов для верификации неонатального сепсиса. Несмотря на то что уровень СРБ в крови повышается в ответ на воспалительный процесс только в позднюю фазу сепсиса

[32, 33], в представленных нами случаях РНС повышение СРБ было зафиксировано с первых минут жизни от 14,5 мг/л при РНС, вызванном *H. influenza* [5], до 113,7 мг/л при *P. mirabilis*. Получается, что данные клинические наблюдения подтверждают необходимость оценки уровня СРБ в крови буквально с первых минут жизни у новорожденных с подозрением на врожденный инфекционный процесс как одного из основных и наиболее объективных маркеров воспаления. Однако, сравнивая обсуждаемые клинические ситуации, возникает вопрос о том, какой уровень СРБ следует считать наиболее объективным в отношении воспалительного процесса, а какой можно расценить как малоинформативный. В этих случаях у одного ребенка на фоне выраженной ПОН уровень СРБ поднялся только до 14,5 мг/л, а у другого – до 113,7 мг/л. Возможно, это все-таки связано с более тяжелым течением РНС, вызванного *P. mirabilis*, поскольку и в целом процесс выздоровления у ребенка с РНС, вызванным *H. influenza*, был существенно короче и занял только 28 дней [5], в отличие от ребенка с *P. mirabilis*, полного выздоровления которого удалось добиться только лишь к 3,5 месяцам в связи с длительным персистированием последствий ПОН и поражением легких, приведшего к развитию БЛД у достаточно зрелого для данного заболевания ребенка (гестационный возраст при рождении 33 недели). У детей, родившихся преждевременно и имеющих массу тела при рождении более 1200 г и гестационный возраст старше 30–32 недель, БЛД встречается крайне редко. Средний гестационный возраст большинства детей, у которых развивается БЛД, составляет 28 недель. Максимальная заболеваемость (до 75 % случаев) БЛД, как правило, регистрируется у детей с экстремально низкой массой тела [34]. Еще более редкие случаи развития классической формы БЛД встречаются у доношенных детей, однако этому должны предшествовать серьезные события, повреждающие легочную ткань, приводящие к продолжительной ИВЛ, например, как при синдроме аспирации мекония тяжелой степени [35].

Возвращаясь к СРБ, считаем крайне важным, с учетом достаточно обширного диапазона его значений при одной и той же патологии, в нашем случае при РНС, более четко определиться с теми его показателями, которые следует считать границей нормы в раннем неонатальном периоде. По данным С. Berger с соавт. (1995) [36], Е. Jurges с соавт. (1996) [37] и С. Chiesa с соавт. (2001) [38], концентрация СРБ у здоровых доношенных и недоношенных новорожденных может колебаться от 2 до 5 мг/л в течение первых нескольких дней жизни. В описанных клинических ситуациях уровень СРБ в крови у недоношенных новорожденных в первые 24 часа жизни существенно превышал указанные в литературе референсные значения показателя. Тем не менее важно отметить, что комбинация диагностических тестов (IL-6, СРБ, ПКТ) для более ранне-

го выявления сепсиса у новорожденных превосходит использование каждого из данных лабораторных показателей в отдельности [39].

С другой стороны, РНС, вызванный *P. mirabilis*, протекал у недоношенного ребенка тяжелее, чем при *H. influenza* [5], и привел к развитию тяжелой формы БЛД, потребовавшей длительной кислородотерапии. Патогенез БЛД при РНС объясняют в том числе тем, что сепсис вызывает провоспалительные и профиброзные реакции в легких недоношенных детей, предрасполагая их к БЛД [40]. Возможно, более тяжелое течение РНС у ребенка с *P. mirabilis* в сравнении с представленным нами ранее случаем РНС, вызванным *H. influenza* [5], обусловлено более выраженной незрелостью (33 недели против 35 недель) и более низкой массой тела (1760 г против 2600 г) при рождении, потому что РНС, вызванный *H. influenza*, в литературе описывается как крайне тяжелое и нередко заканчивающееся летальным исходом (в 90 % случаев) заболевание [41]. Оба случая РНС, вызванные грамотрицательными бактериями, объединяет благоприятный ближайший исход – выписка детей домой в удовлетворительном состоянии без клинических признаков тяжелого поражения ЦНС [5].

По мнению К.М. Руорло с соавт. (2018), преждевременное рождение ребенка может стать следствием РНС, который является осложнением в том числе и истмико-цервикальной недостаточности [42]. Нам удалось не только достаточно быстро (рост бактерий выявлен в первые 6 часов после отбора крови) верифицировать возбудитель заболевания у ребенка (обнаружение *P. mirabilis* в крови ребенка), но и выявить *P. mirabilis* в матке матери. Учитывая последнее, можно предположить, что мы столкнулись с восходящей колонизацией и инфицированием полости матки материнской флорой с последующей колонизацией и инвазивным инфицированием плодов. В данном конкретном случае передача *P. mirabilis* от матери к плодам (особенно первому из тройни) могла стать основной причиной преждевременных родов.

Заключение / Conclusion

Представленное нами клиническое наблюдение эксклюзивно как редкостью возбудителя РНС, так и его благоприятным исходом, не сопряженным с развитием абсцессов в головном мозге, в отличие от описанных в мировой литературе подобных случаев. Особенностью данного клинического наблюдения также стало развитие РНС только у одного (первого) ребенка из тройни, а у двух остальных детей данное заболевание не выявлено, несмотря на рост у них *P. mirabilis* из нестерильных локусов. Описанный нами клинический случай позволит существенно расширить кругозор специалистов и учитывать *P. mirabilis* при проведении диагностического поиска в своей практике.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 14.07.2024. В доработанном виде: 29.09.2024. Принята к печати: 05.10.2024. Опубликована онлайн: 07.10.2024.	Received: 14.07.2024. Revision received: 29.09.2024. Accepted: 05.10.2024. Published online: 07.10.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
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
Авторы заявляют об отсутствии финансирования.	The authors declare no funding.
Согласие пациента	Patient consent
Мать подписала информированное добровольное согласие на разглашение данных в анонимной форме.	The mother signed informed voluntary consent to release the data in anonymized form.
Этические аспекты	Ethics declarations
Ведение пациента осуществлялось в полном соответствии с этическими принципами, включая положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г.).	Patient management was conducted in full accordance with ethical principles, including the World Medical Association Declaration of Helsinki (as revised in 2013).
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Simonsen K.A., Anderson-Berry L.N., Delair S.F. et al. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21–47. <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-13>.

2. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Пруткин М.Е. Расширение возможностей в диагностике бактериемии и сепсиса у детей многопрофильного стационара. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019;64(10):613–9. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-10-613-619>.

3. Анохин В.А., Халиуллина С.В., Назарова О.А., Хаертынов Х.С. Случай раннего неонатального сепсиса, обусловленного *Corynebacterium amycolatum*. *Практическая медицина.* 2012;7(62):178–80.

4. Карпова А.Л., Ковалева М.А., Карпов Н.Ю. и др. Врожденная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2: обзор литературы и первое клиническое наблюдение у недоношенного новорожденного ребенка в России. *Педиатрия имени Г.Н. Сперанского.* 2022;101(1):209–14. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-209-214>.

5. Карпова А.Л., Мостовой А.В., Мартиросян С.В. и др. Ранний неонатальный сепсис, вызванный *Haemophilus influenzae*. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2023;17(3):366–75. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.415>.

6. Diekema D.J., Pfaller M.A., Jones R.N. et al. Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in the USA, Canada and Latin America. SENTRY Participants Group. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;13(4):257–71. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01462-21>.

7. Fluit A.C., Jones M.E., Schmitz F.J. et al. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997 and 1998. *Clin Infect Dis.* 2000;30(3):454–60. <https://doi.org/10.1086/313710>.

8. Barry R., Houlihan E., Knowles S.J. et al. Antenatal pyelonephritis: a three-year retrospective cohort study of two Irish maternity centres. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023;42(7):827–33. <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04609-6>.

9. Unhanand M., Mustafa M.M., McCracken G.H., Nelson J.D. Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. *J Pediatr.* 1993;122(1):15–21. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)83480-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)83480-8).

10. Sikias P., Biran V., Foix-L'Hélias L. et al.; EOS study group. Early-onset neonatal sepsis in the Paris area: a population-based surveillance study from 2019 to 2021. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023;108(2):114–20. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-324080>.

11. Nabi S.N., Basak A.K., Kamruzzaman M. et al. Performance of haematological parameters in early diagnosis of clinically suspected neonatal sepsis. *Mymensingh Med J.* 2019;28(1):193–9.

12. Shabaan A.E., Elbaz L.M., El-Emshaty W.M., Shouman B. Role of serum (1,3)-β-d-glucan assay in early diagnosis of invasive fungal infections in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(5):559–65. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.07.020>.

13. Boulos A., Rand K., Johnson J.A. et al. Neonatal sepsis in Haiti. *J Trop Pediatr.* 2017;63(1):70–3. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmw077>.

14. Hervás J.A., Ciria L., Henales V. et al. Nonsurgical management of neonatal multiple brain abscesses due to *Proteus mirabilis*. *Helv Paediatr Acta.* 1987;42(5–6):451–6.

15. Casadevall I., Betremieux P., Donnio P.Y. et al. Neonatal *Proteus mirabilis* septicemia and cerebral abscess. Value of the assay of antibiotics in the puncture fluid. *Pediatr.* 1989;44(2):97–101. (In French).

16. Omoruyi E.A., Evangelista M. *Proteus mirabilis* septicemia and meningitis in a neonate. *J Med Cases.* 2014;5(4):245–7. <https://doi.org/10.14740/jmc1290w>.

17. Darby C.P., Conner E., Kyong C.U. *Proteus mirabilis* brain abscess in a neonate. *Dev Med Child Neurol.* 1978;20(3):366–8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1978.tb15226.x>.

18. Okubo T., Shirane R., Mashiyama S. *Proteus mirabilis* brain abscess in a neonate. *No Shinkei Geka.* 1984;12(3 Suppl):395–400. (In Japanese).

19. Carre M., Sarlangue J., Baronnet R. et al. Cerebral abscess caused by *Proteus mirabilis* in the neonatal period. *Arch Fr Pediatr.* 1987;44(10):871–4. (In French).

20. Chung M.H., Kim G., Han A., Lee L. Case report of neonatal *Proteus mirabilis* meningitis and brain abscess with negative initial image finding: Consideration of serial imaging studies. *Neonatal Med.* 2017;24(4):187–91. <https://doi.org/10.5385/nm.2017.24.4.187>.
21. Lizardo-Barahona J.R., Nieto-Zermeño J., Bracho-Blanchet E. Adrenal abscess in the newborn: a case report and review of the literature. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1990;47(6):401–4. (In Spanish).
22. Hashmi M.A., Lodhi M.A., Toor K.M. et al. Emerging antimicrobial resistance in neonatal sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2020;30(12):1312–5. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.12.1312>.
23. Ballot D.E., Bandini R., Nana T. et al. A review of -multidrug-resistant Enterobacteriaceae in a neonatal unit in Johannesburg, South Africa. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):320. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1709-y>.
24. Aku F.Y., Akweongo P., Nyarko K. et al. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility pattern of common isolates of neonatal sepsis, Ho Municipality, Ghana-2016. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2018;4:2. <https://doi.org/10.1186/s40748-017-0071-z>.
25. Jain S., Gaid R., Kothari C. et al. VEB-1 extended-spectrum β -lactamase-producing multidrug-resistant *Proteus mirabilis* sepsis outbreak in a neonatal intensive care unit in India: clinical and diagnostic implications. *JMM Case Rep.* 2016;3(4):e005056. <https://doi.org/10.1099/jmmcr.0.005056>.
26. Ahmad A., Sarwar N., Aslam R. et al. Pattern of clinical drug resistance and occurrence of Gram negative bacterial neonatal sepsis at a tertiary care hospital. *Pak J Pharm Sci.* 2021;34(5(Supplementary)):1873–8.
27. Ullah O., Khan A., Ambreen A. et al. Antibiotic sensitivity pattern of bacterial isolates of neonatal septicemia in Peshawar, Pakistan. *Arch Iran Med.* 2016;19(12):866–9.
28. Silverman W.A., Andersen D.H. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics.* 1956;17(1):1–10.
29. Cetinkaya M., Köksal N., Özkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. *Am J Crit Care.* 2012;21(5):328–37. <https://doi.org/10.4037/ajcc2012312>.
30. Мостовой А.В., Карпова А.Л. Искусственная вентиляция легких у новорожденных: физиологические особенности газообмена и механики дыхания как основа для управления параметрами вентиляции. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2016;13(2):79–87.
31. 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 имени Г.Н. Сперанского.* 2023;102(1):54–63. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-54-63>.
32. 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>.
33. 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.* 2018;97(47):e13146. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013146>.
34. Бронхолегочная дисплазия. Монография. Под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахова, Д.Н. Дегтярева. М., 2020. 175 с.
35. Мостовой А.В., Карпова А.Л., Попов И.В. и др. Лаваж легких сурфактантом при неонатальном синдроме аспирации мекония как жизне- спасающая респираторная стратегия: клинический случай. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2024;18(4):581–95. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.533>.
36. Berger C., Uehlinger J., Ghelfi D. et al. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia. *Eur J Pediatr.* 1995;154(2):138–44. <https://doi.org/10.1007/BF01991918>.
37. Jurges E.S., Henderson D.C. Inflammatory and immunological markers in preterm infants: correlation with disease. *Clin Exp Immunol.* 1996;105(3):551–5. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1996.d01-789.x>.
38. Chiesa C., Fabrizio S., Assumma M. et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clin Chem.* 2001;47(6):1016–22.
39. Benitz W.E. 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>.
40. Bancalari E., Claure N., Sosenko I.R. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol.* 2003;8(1):63–71. [https://doi.org/10.1016/s1084-2756\(02\)00192-6](https://doi.org/10.1016/s1084-2756(02)00192-6).
41. 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>.
42. Puopolo K.M., Benitz W.E., Zaoutis T.E.; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Management of neonates born at ≤ 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2018;142(6):e20182896. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2896>.

References:

1. Simonsen K.A., Anderson-Berry L.N., Delair S.F. et al. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(1):21–47. <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-13>.
2. Boronina L.G., Samatova E.V., Prutkin M.E. Expansion of opportunities in diagnostics of bacteremia and sepsis in children of a multi-profile hospital. [Rasshirenie vozmozhnostej v diagnostike bakteriemii i sepsisa u detej mnogoprofil'nogo stacionara]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2019;64(10):613–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-10-613-619>.
3. Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Nazarova O.A., Khaertynov Kh.S. The case of early neonatal sepsis caused by *Corynebacterium amycolatum*. [Sluchaj rannego neonatal'nogo sepsisa, obuslovlennogo *Corynebacterium amycolatum*]. *Prakticheskaya medicina.* 2012;7(62):178–80. (In Russ.).
4. Karpova A.L., Kovaleva M.A., Karpov N.Yu. et al. Congenital infection caused by the SARS-CoV-2: literature review and the first clinical case. [Vrozhdennaya infekciya, vyzvannaya virusom SARS-CoV-2: obzor literatury i pervoe klinicheskoe nablyudenie u nedonoshennogo novorozhdennogo rebenka v Rossii]. *Pediatriya imeni G.N. Speranskogo.* 2022;101(1):209–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-209-214>.
5. Karpova A.L., Mostovoi A.V., Martirosyan S.V. et al. Early neonatal sepsis caused by *Haemophilus influenzae*. [Rannij neonatal'nyj sepsis, vyzvannyj *Haemophilus influenzae*]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2023;17(3):366–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.415>.
6. Diekema D.J., Pfaller M.A., Jones R.N. et al. Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infections in the USA, Canada and Latin America. SENTRY Participants Group. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;13(4):257–71. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01462-21>.
7. Fluit A.C., Jones M.E., Schmitz F.J. et al. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997 and 1998. *Clin Infect Dis.* 2000;30(3):454–60. <https://doi.org/10.1086/313710>.
8. Barry R., Houlihan E., Knowles S.J. et al. Antenatal pyelonephritis: a three-year retrospective cohort study of two Irish maternity centres. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2023;42(7):827–33. <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04609-6>.
9. Unhanand M., Mustafa M.M., McCracken G.H., Nelson J.D. Gram-negative enteric bacillary meningitis: a twenty-one-year experience. *J Pediatr.* 1993;122(1):15–21. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)83480-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)83480-8).
10. Sikias P., Biran V., Foix-L'Hélias L. et al.; EOS study group. Early-onset neonatal sepsis in the Paris area: a population-based surveillance study from 2019 to 2021. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2023;108(2):114–20. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-324080>.
11. Nabi S.N., Basak A.K., Kamruzzaman M. et al. Performance of haematological parameters in early diagnosis of clinically suspected neonatal sepsis. *Mymensingh Med J.* 2019;28(1):193–9.
12. Shabaan A.E., Elbaz L.M., El-Emshaty W.M., Shouman B. Role of serum (1,3)- β -D-glucan assay in early diagnosis of invasive fungal infections in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(5):559–65. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2017.07.020>.
13. Boulos A., Rand K., Johnson J.A. et al. Neonatal sepsis in Haiti. *J Trop Pediatr.* 2017;63(1):70–3. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmw077>.

- #### Сведения об авторах / About the authors:

Карпов Николай Юрьевич / Nikolai Yu. Karpov, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6728-726X>.