

© Самсыгина Г.А., 2009

Г.А. Самсыгина

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Росздрава», Москва

Лекция посвящена вопросам современного лечения сепсиса у новорожденных детей – выбору антибиотиков при раннем и позднем сепсисе; инфузионной терапии; респираторной поддержке; терапии, направленной на борьбу с шоком; иммуностимулирующей терапии.

Ключевые слова: *сепсис новорожденных, лечение, антибиотики, инфузионная терапия, респираторная поддержка, противошоковая терапия, иммуностимулирующая терапия.*

The lecture deals with problems of current therapy of neonatal sepsis: choice of antibiotics in cases of early and delayed sepsis, problems of fluid therapy, breath support, anti-shock therapy and immunostimulating therapy.

Key words: *neonatal sepsis, treatment, antibiotics, fluid therapy, breath support, anti-shock therapy, immunostimulating therapy.*

Сепсис новорожденных (СН) – это заболевание, представляющее собой генерализованную гнойно-воспалительную инфекцию, вызванную условно-патогенной бактериальной микрофлорой, основой патогенеза которого является дисфункция иммунной системы организма ребенка с развитием неадекватной системной воспалительной реакции (СВР), очагов (очагов) гнойного воспаления или бактериемии и полиорганной недостаточности. Таково последнее определение СН, которое было опубликовано в Национальном руководстве «Неонатология» в конце 2007 г. [1]. Такое же определение прозвучало и на III и IV Ежегодных конгрессах специалистов перинатальной медицины 2008 и 2009 гг.

Как известно, у новорожденных детей выделяют ранний (РСН) и поздний сепсис (ПСН). РСН клинически проявляется в первые 3–5 дней жизни, причем 85% детей с РСН разворачивают болезнь в первые 24 ч жизни, еще 5% – между 24 ч и 48 ч жизни и остальные 10% заболевают позже – на 3–5-й дни жизни [2]. Для РСН характерно внутриутробное инфицирование плода, трансплацентарное или за счет микроорганизмов, колонизирующих родовой (генитальный) тракт матери. В связи с этим у ребенка обычно отсутствует первичный гнойный очаг, зато часто выявляется внутриутробная пневмония или энтероколит. Источником

инфекций чаще всего являются микроорганизмы, колонизирующие родовые пути матери, хотя возможно и трансплацентарное инфицирование. Это – стрептококки группы В (GBS), *S. epidermidis et aureus*, реже *Klebsiella spp.*, *Listeria monocytogenes* и др. Если у ребенка диагностируется аспирация мекониальных вод, то причинами РСН могут быть анаэrobы.

При клинической манифестации сепсиса в более поздние сроки жизни (после 6-х суток жизни) принято говорить о ПСН. При ПСН инфицирование новорожденного происходит постнатально. Первичный очаг инфекции, как правило, существует. Чаще регистрируется септикопиемия, т.е. сепсис протекает с образованием одного или нескольких септикопиемических гнойно-воспалительных очагов, но может быть и септициемия, протекающая с бактериемией. Типичным септикопиемическим очагом является гнойный менингит. Микроорганизмы, которые вызывают ПСН, это прежде всего коагулазоотрицательные стафилококки и *S. aureus*. Для госпитального сепсиса характерны *Pseudomonas spp.* и *Klebsiella spp.*, реже его причиной выступают *Enterobacter spp.*, *GBS*, *Serratia spp.*, *Acinetobacter spp.* и анаэробы.

Целью лечения СН является предупреждение летального исхода болезни, который развивается в случае отсутствия терапии или при неадекватном

Контактная информация:

Самсыгина Галина Андреевна – д.м.н., проф., зав. каф. детских болезней № 1 с курсом кардиологии и кардиоревматологии детского возраста ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, заслуженный врач РФ

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрининский пер., 1

Тел.: (499) 243-65-41, E-mail: Gsamsygina@mail.ru

Статья поступила 12.10.09, принята к печати 26.10.09.

лечении [2, 3]. При этом необходимо помнить, что весь объем медикаментозной терапии необходимо начинать как можно раньше. Показано, что терапия СН, начатая в первые 6 ч развития процесса, значительно снижает летальность от этого тяжелого страдания [4].

Если говорить об *общих принципах лечения СН*, то можно сказать, что лечение должно включать общегигиенические мероприятия; этиотропную терапию, которая представляет собой антибактериальное лечение; патогенетическую терапию, которая включает коррекцию водно-электролитного баланса, КОС, гемодинамическую и респираторную поддержку, коррекцию иммунного статуса новорожденного и в случаях, когда СН отягощается развитием септического шока, проведение противошоковой терапии.

Итак, отсюда понятно, что немаловажное значение в лечении СН играют проведение ежедневной гигиенической обработки кожи и видимых слизистых оболочек или купание новорожденного, соблюдение теплового и влажностного режимов (кувезное содержание новорожденного, особенно недоношенного, при температуре воздуха не ниже 30 °С и влажности не ниже 80%) и правильное вскармливание. В частности, при вскармливании абсолютное предпочтение отдается нативному материнскому молоку. В зависимости от состояния новорожденного проводится кормление грудью матери, или кормление нативным молоком из бутылочки, или введение его через зонд. При отсутствии материнского молока используют адаптированные смеси для вскармливания новорожденных, обогащенные бифидобактериями. При вскармливании ребенок должен получать не менее 80–100 ккал/кг массы тела.

Антибактериальная терапия является кардинальным направлением в лечении СН [5]. Антибиотики назначаются эмпирически исходя из предположения о наиболее вероятном спектре возможных возбудителей инфекции у данного больного. *Общие положения выбора антибактериальной терапии* следующие:

- 1) выбор препаратов в начале терапии (до уточнения этиологии заболевания) осуществляется в зависимости от времени возникновения сепсиса (РСН, ПСН); условий возникновения ПСН (в домашних условиях или в госпитальных условиях педиатрического или хирургического отделений, или отделения реанимации и интенсивной терапии); локализации первичного септического очага, если таковой имеется;

- 2) препаратами выбора являются антибиотики или комбинация антибактериальных препаратов с преимущественно бактерицидным типом действия, обладающие активностью в отношении потенциально возможных возбудителей сепсиса, включая возбудителей-ассоциантов (деэскалационный принцип выбора антибиотикотерапии);

при уточнении характера микрофлоры и ее чувствительности антибактериальное лечение корректируется;

- 3) при выборе возможных антибиотиков предпочтение отдается препаратам, проникающим через гематоэнцефалический барьер и другие биологические барьеры организма и создающим достаточную терапевтическую концентрацию в ликворе и веществе мозга и других тканях организма (костная, легочная и др.);

- 4) при выборе возможных препаратов предпочтение отдается антибиотикам с наименьшей токсичностью и по возможности внутривенным путем введения.

Следует признать, что в настоящее время не существует одного какого-либо универсального препарата или комбинации препаратов, которые можно было бы одинаково эффективно использовать у любого новорожденного с сепсисом. Существуют лишь рекомендуемые схемы выбора антибактериальных препаратов. Эффективной считается антибактериальная терапия, при проведении которой в течение 48 ч достигается стабилизация состояния больного или даже некоторое улучшение. Неэффективной является терапия, при проведении которой в течение 48 ч отмечается нарастание тяжести состояния и органной недостаточности. Это является основанием к переходу на альтернативную антибактериальную терапию.

При РСН антибиотиками выбора исходя из возможной этиологии сепсиса считаются ампициллин в сочетании с аминогликозидами (преимущественно амикацином или нетилмицином) или цефалоспорины 2–3-го поколения (цефуроксим натрия, цефотаксим) в сочетании с амикцином или нетилмицином. При аспирации мекония, когда возможна анаэробная этиология заболевания, ампициллин или цефотаксим сочетают с метронидазолом или клиндамицином.

При этом следует помнить, что новорожденные дети выделяют амикацин и особенно нетилмицин медленнее, чем дети старшего возраста и взрослые. Так, в первые дни жизни период полувыведения особенно нетилмицина и в меньшей степени амикацина увеличен в 2 или даже в 3 раза в зависимости от гестационного возраста (ГВ) новорожденного. В связи с этим интервал введения амикацина и нетилмицина следует увеличить в зависимости от массы тела (МТ) при рождении и ГВ новорожденного [6, 7].

При ПСН большую роль играют условия возникновения сепсиса и локализация первичных входных ворот [5].

Антибиотиками выбора считаются при сепсисе, развившемся в домашних условиях или в условиях педиатрического стационара (а это в основном пупочный поздний сепсис), ампициллин или цефалоспорины 3-го поколения – цефотаксим и цефтриаксон в сочетании с аминогликозидами.

Причем, цефтриаксон назначается, если у новорожденного нет гипербилирубинемии, т.к. он препятствует связи билирубина с альбумином и его накоплению в организме новорожденного. При госпитальном ПСН, особенно развивающемся в отделении реанимации и интенсивной терапии или в хирургическом отделении, назначаются цефтазидим или карбенициллин, или имипенем/циластатин, или тикарциллин клавуланат в сочетании с аминогликозидами.

Если предполагается, что сепсис вызван коагулоотрицательными стафилококками или *S. aureus*, а это кожный, риноконъюктивальный, отогенный, легочный сепсис, то назначается гликопептид ванкомицин или оксазолидинон линезолид (при подозрении на метициллинрезистентные стафилококки) как монотерапия или в сочетании с аминогликозидами. Следует помнить, что аминогликозиды и ванкомицин обладают потенциальным нефротоксическим и ототоксическим побочным действием, поэтому ванкомицин обычно используют без сочетания с аминогликозидами.

При подозрении на анаэробную этиологию госпитального ПСН назначают цефтазидим или имипенем/циластатин в сочетании с метронидазолом или клиндамицином.

При успешной антибактериальной терапии ее длительность составляет как минимум 2,5–3 недели, за исключением аминогликозидов, длительность курса которых не должна превышать 10 дней. Курс одного и того же препарата при его явной эффективности может достигать 3 недель. Основанием для отмены антибактериальных препаратов является санация первичного и пиемических очагов, отсутствие новых очагов, купирование признаков системной воспалительной реакции (СВР), нормализация лейкоцитоза формулы периферической крови и числа тромбоцитов.

Полное восстановление функций органов и систем, исчезновение бледности, спленомегалии и анемии, стойкая прибавка в массе тела (МТ) отмечаются в значительно более поздние сроки (не ранее 4–6-й недели от начала терапии сепсиса). Эти клинические проявления сами по себе не требуют продолжения антибактериальной терапии, а нуждаются в проведении комплекса восстановительной терапии.

При менингите при успешном лечении после санации ликвора при грамположительной этиологии антибактериальную терапию продолжают еще в течение 2 недель, при грамотрицательной этиологии – в течение 3 недель, только затем антибактериальную терапию отменяют.

Учитывая необходимость в длительной и интенсивной антибактериальной терапии и большое значение дисбактериоза в патогенезе инфекционного процесса при СН, целесообразно проведение антибактериальной терапии сочетать с «терапией сопровождения». К ней относится

одновременное назначение *пробиотиков* (бифидумбактерина, лактобактерина, линекса, примадофилиуса и др.) и антимикотика *флуконазола* (дифлюкан, медофлюкон, форкан и др.). При этом следует помнить, что флуконазол выводится у недоношенных новорожденных медленнее, чем у доношенных. В связи с этим интервал введения флуконазола следует увеличить у недоношенных новорожденных в зависимости от МТ при рождении и ГВ.

Патогенетическая терапия СН объемна и очень важна. Основная цель этой терапии – оптимизация транспорта кислорода в условиях его повышенного потребления путем гемодинамической и респираторной поддержки и влияние на иммунный статус новорожденного [8, 9]. Коррекция жизненно важных функций организма ребенка проводится под контролем, который включает следующие параметры:

- показатели КОС, pO_2 ;
- уровень Hb , Ht ;
- уровень глюкозы, креатинина (мочевины), K , Na , Ca , Mg , по показаниям – билирубина, уровня трансаминаз и других показателей;
- уровень АД, ЭКГ.

Интенсивная патогенетическая терапия СН включает следующие направления:

- инфузионная терапия, направленная на поддержание гемодинамики, восстановление водного и электролитного баланса, коррекцию КОС крови;
- респираторная поддержка;
- противошоковая терапия, если в ней есть необходимость;
- иммунокорригирующая терапия;
- восстановление функций основных органов и систем организма.

Инфузионная терапия направлена на восстановление адекватной тканевой перфузии, нормализацию метаболизма, Hb и Ht , коррекцию расстройств гомеостаза, снижение концентрации медиаторов СВР и токсических метаболитов. С этой целью используются как кристаллоиды, так и коллоидные растворы [9, 10]. Коллоидные растворы – гидрокси-этил-крахмал (ГЭК), например инфукол, свежезамороженная плазма (СЗП), но не раствор альбумина, который при его введении уходит в ткани организма, вызывая или усиливая внутритканевые отеки. СЗП содержит антитела, белки, кроме того, является донатором антитромбина III, уровень которого существенно снижается при развитии сепсиса, что в свою очередь обуславливает депрессию фибринолиза и может способствовать развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Поэтому СЗП особенно показана при ДВС синдроме у новорожденных. Коллоидные растворы вводят из расчета 15–20 мл/кг МТ ребенка в первые 5–10 мин инфузионной терапии капельно.

Надо сказать, что в последнее время появилось мнение, что не обязательно начинать инфузционную терапию с введения коллоидных растворов и можно начинать с введения кристаллоидов. Кристаллоиды вводят в среднем из расчета 30–60 мл/кг МТ, но при показаниях, например при эксикозе, и в больших количествах [9].

Инфузционная терапия включает также такие препараты, как растворы калия, кальция, магния, а также при необходимости парентерального питания растворы аминокислот.

При тканевой гипоперфузии, о которой можно судить по дистальному цианозу, пятнам стаза, показан допамин, который в дозе от 5 до 10 мкг/кг/мин повышает АД за счет повышения сердечного выброса с минимальным действием на системное сосудистое сопротивление. В дозе 10–15 мкг/кг/мин допамин повышает АД за счет повышения сердечного выброса и артериальной вазоконстрикции [10]. При нарушении сердечной и сердечно-сосудистой деятельности может использоваться и добутамин, который также повышает сердечный выброс и повышает доставку и потребление кислорода [9].

Респираторная поддержка не менее важна, чем поддержка гемодинамики, так как легкие очень рано становятся одним из первых органов-мишеней при СН. Острая дыхательная недостаточность – один из ведущих признаков полиорганной недостаточности, поэтому состояние новорожденного с сепсисом строго контролируется в этом плане. Оптимальный уровень насыщения крови кислородом (pO_2 выше 92%) можно поддерживать различными методами кислородотерапии (лицевая маска, носовые катетеры), при их неэффективности – перевод ребенка на искусственную вентиляцию легких.

Септический шок (СШ) является наиболее грозным проявлением СН, летальность при котором превышает 50–60%. Основными патогенетическими составляющими СШ является крайне выраженная СВР с провоспалительной направленностью, которая в поздней фазе шока переходит в стадию «медиаторного хаоса»; крайне выраженное напряжение адаптивной реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с развитием в поздней фазе шока срыва адаптивных механизмов с явлениями скрытой или явной надпочечниковой недостаточности, недостаточности функции щитовидной железы, гипофизарной дисрегуляции и развитие ДВС синдрома вплоть до полной несвертываемости крови вследствие тромбоцитопатии и коагулопатии потребления. Тяжелая полиорганская недостаточность – обязательная спутница СШ.

При СШ показано проведение инфузционной терапии с включением катехоламинов, так как одна инфузционная терапия не приводит к стабилизации АД. В поздней стадии шока показа-

ны глюкокортикоиды, так как так называемая скрытая надпочечниковая недостаточность также способствует, кроме всего прочего, падению АД [9]. Терапия низкими дозами глюкокортикоидов (гидрокортизон 3–5 мг/кг МТ, а не преднизолон или дексаметазол, в течение 5–7 дней) позволяет купировать скрытую надпочечниковую недостаточность и обеспечить резервные возможности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Использование глюкокортикоидной терапии достоверно повышает выживаемость больных с СШ [9, 11].

Лидирующее место в области *иммунокоррекции* при СН занимает использование препаратов поликлональных антител – иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ) [5, 12, 13]. Использование ИГВВ у новорожденных патогенетически обосновано: концентрация IgM и IgA в неонатальном периоде крайне низка и начинает возрастать, только начиная с 3-недельного и 3-месячного возраста соответственно. Это обуславливает «физиологическую гипогаммаглобулинемию новорожденных». У недоношенных новорожденных гипогаммаглобулинемия выражена еще более значимо. При СН «физиологическая гипогаммаглобулинемия» значительно нарастает за счет снижения уровня IgG, а в организме больного

**Рекомбинантный
ИНТЕРЛЕЙКИН-2
ЧЕЛОВЕКА**

РОНКОЛЕЙКИН®

**13 ЛЕТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
С 2008 ГОДА — В НЕОНАТОЛОГИИ**

Достоверное снижение:

- летальности при сепсисе*, перitonите, деструктивном панкреатите, пневмонии;
- потребности в антибактериальных препаратах;
- количества койко-дней.

*по данным многоцентрового исследования в формате GCP (2003-2005)

Достоверное увеличение:

медианы жизни при некоторых онкологических заболеваниях.

На правах рекламы

BIO TECH
www.biotech.spb.ru
 +7 (812) 346-60-16

ребенка образуется избыток продуктов нарушенного обмена веществ, продуктов клеточного реагирования. Эти вещества, накапливаясь, становятся для организма ребенка эндогенными токсическими субстанциями, вызывающими интоксикацию, что приводит к нарушению нормальных межклеточных взаимодействий в иммунном ответе.

ИГВВ, связывая и элиминируя многие из компонентов, вызывающих интоксикацию, способствуют деблокировке рецепторов и нормализации экспрессии антигенов. Они также способствуют восстановлению способности фагоцитов и эффекторов естественной цитотоксичности (натуральные киллеры, Т-лимфоциты и др.) осуществлять противоинфекционную защиту, увеличивают количество соответствующих рецепторов различных клеточных популяций, способных отвечать адекватной реакцией на влияние бактериальных индукторов, гормонов, интерферонов и других биологически активных веществ. Таким образом, ИГВВ способствуют повышению чувствительности иммунокомпетентных клеток организма к антибактериальной терапии и повышают противоинфекционную защиту.

Доношенным новорожденным целесообразно введение ИГВВ до достижения уровня IgG в крови не менее 7–8 г/л, а у недоношенных новорожденных – не менее 4 г/л. Рекомендуемая суточная доза при этом составляет от 500 до 800 мг/кг МТ, а длительность курса введения – от 3 до 6 суток. Применение ИГВВ должно проводиться в максимально ранние сроки при предположении диагноза СН.

Ранее для иммунокоррекции сепсиса в клинической практике использовались стандартные иммуноглобулины, к которым относятся все препараты нормального донорского IgG: интраглоббин, интратект, альфаглобин, эндобулин, отечественный иммуноглобулин для внутривенного введения и др. Механизм их действия и клинический эффект примерно одинаковы. Однако различные препараты отличаются по вирусной безопасности, способности вызывать побочные реакции и требованиям по хранению и применению.

Но особо эффективным при сепсисе новорожденных является иммуноглобулин, обогащенный IgM. Единственным иммуноглобулином для внутривенного введения, содержащим IgM, является Пентаглобин (Биотест Фарма, Германия). Наличие в Пентаглобине иммуноглобулина класса M – первого иммуноглобулина, образующегося в ответ на антигенное раздражение и несущего антитела к эндотоксину и капсулярным антигенам бактерий, сделало его чрезвычайно эффективным в лечении тяжелых заболеваний [13].

Благодаря своим структурным преимуществам антитела класса IgM проявляют, по сравнению с антителами класса IgG, в 1000 раз большую опсонирующую активность, в 100 раз большую силу агглю-

тинации и фагоцитарную активность, в 400 раз сильнее активируют специфический комплемент.

Применение Пентаглобина в терапии сепсиса обосновано в соответствии с концепцией доказательной медицины. Более высокая эффективность Пентаглобина, по сравнению со стандартными IgG-иммуноглобулинами, в качестве адьювантной терапии сепсиса и септического шока была доказана в 4 мета-анализах [14–17]. По данным Крейманна, в группе детей и новорожденных относительный риск летального исхода при включении в терапию сепсиса Пентаглобина уменьшается на 50% по сравнению с 37% на фоне терапии стандартными внутривенными IgG-иммуноглобулинами [17].

Таким образом, терапия Пентаглобином является патогенетически обоснованной и позволяет сочетать различные механизмы действия для купирования системной воспалительной реакции, вызванной бактериями и токсинами.

Кроме ИГВВ для иммунокоррекции при СН, сопровождающимся абсолютной нейтропенией (менее $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ нейтрофилов в анализе периферической крови) используют назначение рекомбинантных гранулоцитарных или гранулоцитарно-макрофагальных факторов роста [9, 18]. Препараты назначают из расчета 5 мкг/кг/сут МТ больного в течение 5–7 дней. Следует помнить, что терапевтический эффект отмечается только на 3–4-й день терапии.

При сепсисе, протекающем с абсолютной лимфопенией, когда число лимфоцитов периферической крови менее $2 \cdot 10^9/\text{л}$, показано назначение рекомбинантного интерлейкина 2 – человека Ронколейкина [19, 20]. Ронколейкин является аутокринным ростовым фактором для лимфоцитов, ускоряет их пролиферацию, дифференцировку и выполнение ими своих эффекторных функций.

В соответствии с международными критериями при оценке выживаемости на 28-е сутки после введения препарата, включение Ронколейкина® в комплексную этиотропную и патогенетическую терапию неонatalного сепсиса приводит к достоверному снижению летальности до 8% против 20% при традиционной терапии [19, 20]. Весьма существенным является тот факт, что к 29-м суткам от начала иммунотерапии Ронколейкином® практически у половины детей (49,4%) были купированы очаги инфекции, нормализовались лабораторные показатели, что способствовало их выздоровлению и выписке из стационара. Аналогично в группе сравнения при стандартной терапии такая ситуация наблюдалась у 16,7% детей. Снижение показателей летальности, сокращение длительности санации очагов инфекции и крови, нормализация показателей гемограммы и иммунного статуса, уменьшение интенсивности воспалительного ответа свидетельствуют о высокой клинической эффективности Ронколейкина®.

Восстановительная терапия при СН начинается по мере исчезновения симптомов токсикоза. В этот период дети чрезвычайно уязвимы по отношению к присоединению суперинфекции. Кроме того, в этот же период возможно возникновение новых инфекционных процессов вследствие активации аутофлоры и выраженного дисбактериоза. Поэтому в восстановительном периоде целесообразна изоляция больного ребенка от других пациентов отделения, строгое соблюдение гигиенического режима, коррекция биоценоза кишечника, проведение антимикотической терапии, обеспечение грудного вскармливания. Целесообразно также проведение метаболической терапии, направленной на восстановление окислительных внутриклеточных процессов, повышение анаболической направленности обмена веществ. С этой целью показано назначение витаминных комплексов, незаменимых аминокислот, ферментов.

При выраженных нарушениях иммунного гомеостаза, подтвержденных лабораторными исследованиями, показано проведение иммунотерапии. В этот период в зависимости от характера иммунных нарушений могут быть использованы такие препараты, как ликопид, полиоксидоний, рекомбинантные α -интерфероны (Виферон).

Особое внимание уделяется терапии, направленной на восстановление функциональной активности отдельных органов и систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Дегтярева М.В. Сепсис. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М.: изд-во Геотар-Медиа, 2007: 673–687.
2. Bellid LL, Ohning BL. Neonatal sepsis. Medicine. Neonatology. Com. Inc., 2006: 351–369.
3. Young TE, Mangum B. Neofax. 19th ed. 2006: 2–75.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1368–1377.
5. Самсыгина Г.А. Сепсис новорожденных. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для врачей. Книга 1. Под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. М.: изд-во Литтера, 2007: 218–237.
6. Tr. Iuyer JM, Merl Y, Semlali A et al. Population pharmacokinetic analysis of netilmicin in neonates and infants with use of a nonparametric method. Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 67: 600–609.
7. Odio C. Sepsis in children – a therapeutic approach. Res. Clin. Forums. 1997; 19: 31–40.
8. Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Проценко Д.Н. и др. Сепсис: определение диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия. Сепсис в начале XXI века. Клинические рекомендации РАСХИ. Под ред. В.С. Савельева и Б.Р. Гельфанды. М.: изд-во Литера, 2006: 16–20.
9. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit. Care Med. 2004; 32 (3): 858–873.
10. Ngo NT, Cao XT, Kneen R et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. Clin. Infect. Dis. 2001; 32: 204–213.
11. Min M, UT, Aye M et al. Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health. 1995; 6: 573–579.
12. Антонов А.Г., Ашиктова Н.В., Бирюкова Т.В. и др.
13. Дегтярева М.В., Бирюкова Т.В., Володин Н.Н. и др. Клинико-лабораторные особенности раннего неонатального сепсиса у детей различного гестационного возраста и оценка эффективности иммунозаместительной терапии пентаглобином. Педиатрия. 2008; 87 (1): 32–40.
14. Alejandria AR, Lansang MA, Dans LF et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst. Rev. 2002; CD001090.
15. Neilson AR, Burchadi H, Schneider H. Cost-effectiveness of immunoglobulin M-enriched immunoglobulin (Pentaglobin) in the treatment of severe sepsis and septic shock. J. Crit Care. 2005; 20 (3): 239–249.
16. Norrby-Teglund A, Hague KN, Hammarstrom L. Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis. J. Intern. Med. 2006; 260 (6): 509–516.
17. Kreymann KG, deHeer G, Nierhaus A et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. Crit. Care Med. 2007; 35 (12): 2677–2685.
18. Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K et al. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor with neonatal sepsis and neutropenia. Pediatrics. 2001; 107: 37–41.
19. Ашиктова Н.В., Солдатова И.Г., Дегтярева М.В., Володин Н.Н. Оценка клинической эффективности Ронколейкина у новорожденных детей с осложненным течением неонатального периода и абсолютной лимфопенией. Вопр. практик. пед. 2008; 3 (5): 9.
20. Ашиктова Н.В., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. и др. Эффективность препарата рекомбинантного интерлейкина 2 человека в терапии неонатального сепсиса и тяжелых неонатальных инфекций. Педиатрия. 2009; 88 (3): 80–86.