

## ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА НОВОРОЖДЕННЫХ

*Г.А.Самсыгина*

*ГОУ ВПО ГМУ Росздрава, Москва*

Последнее определение сепсиса новорожденных было опубликовано в Национальном руководстве «Неонатология» в конце 2007 г. [1]. Сепсисом является заболевание, в основе которого лежит генерализованная гнойно-воспалительная инфекция, вызванная условно-патогенной бактериальной микрофлорой, основой патогенеза которой является дисфункция иммунной, преимущественно фагоцитарной, системы организма с развитием неадекватной системной воспалительной реакции (СВР), очага (-ов) гнойного воспаления или бактериемии и полиорганной недостаточности.

У новорожденных выделяют ранний и поздний сепсис. Ранний неонатальный сепсис – это сепсис детей первых 3 дней жизни. Для раннего сепсиса характерно внутриутробное или раннее постнатальное инфицирование. В связи с этим у ребенка отсутствует первичный гнойный очаг, однако часто выявляется так называемая внутриутробная пневмония. Источником инфекции чаще всего являются микроорганизмы, колонизирующие родовые пути матери, хотя возможно и трансплацентарное инфицирование. При клинической манифестации сепсиса в более поздние сроки жизни ребенка принято говорить о позднем неонатальном сепсисе. При позднем сепсисе инфицирование новорожденного происходит постнатально. Первичный очаг инфекции, как правило, присутствует. Чаще регистрируется септикопиемия, т.е. сепсис протекает с образованием одного или нескольких септикопиемических, метастатических, гнойно-воспалительных очагов. Типичным метастатическим очагом является гнойный менингит. Целью лечения является предупреждение летального исхода болезни, который развивается при отсутствии терапии или неадекватном лечении. При этом следует помнить, что весь объем медикаментозной терапии необходимо начинать как можно раньше. Показано, что терапия сепсиса, начатая в первые 6 ч развития процесса, значительно снижает летальность от этого тяжелого страдания [2]. Большую роль в борьбе с сепсисом играют проведение гигиенических мероприятий (гигиеническая обработка кожи и видимых слизистых, купание), соблюдение теплового и влажностного режима (кюветное содержание новорожденных, особенно недоношенных, при температуре не ниже 30°C и влажности не ниже 60%) и правильное вскармливание новорожденных. Абсолютное предпочтение отдается вскармливанию нативным материнским молоком (кормление грудью, кормление нативным молоком из бутылочки, введение его через зонд в зависимости от состояния новорожденного). При отсутствии материнского молока используют адаптированные смеси для вскармливания новорожденных, обогащенные бифидобактериями.

Коррекция жизненно важных функций организма ребенка проводится под контролем, который включает:

- оценку параметров КОС, рO<sub>2</sub>;
- уровень Hb, Ht;
- уровень глюкозы, креатинина (мочевины), K, Na, Ca, Mg, по показаниям – билирубина, уровень трансаминаз и др. показателей;
- уровень артериального давления (АД), ЭКГ.

Антибактериальная терапия является кардинальным направлением лечения [3].

Антибиотики назначают эмпирически, учитывая наиболее вероятный спектр возможных возбудителей инфекции у данного больного.

Общие положения выбора антибактериальной терапии:

1. Выбор препаратов в начале терапии (до уточнения этиологии заболевания) осуществляется в зависимости от времени возникновения (ранний, поздний сепсис), условий возникновения (в условиях терапевтического или хирургического отделений или отделения реанимации и интенсивной терапии ОРИТ, в домашних условиях), локализации первичного септического очага, если таковой имеется.
2. Препаратами выбора являются антибиотики или комбинация антибактериальных препаратов с 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 путем смены препарата, перехода на монотерапию или на препараты более узкого, целенаправленного спектра действия.
3. При выборе 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 т.д.).
4. При выборе препаратов предпочтение отдается антибиотикам с наименьшей токсичностью и с возможностью внутривенного пути введения. Антибактериальные препараты, используемые для лечения сепсиса новорожденных, представлены в таблице.

Следует отметить, что в настоящее время не существует какого-либо универсального препарата, комбинации препаратов, которые можно было бы одинаково эффективно использовать для лечения любого новорожденного с сепсисом [4]. Существуют лишь рекомендуемые схемы выбора антибактериальных препаратов. Эффективной является 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 успешной антибактериальной терапии ее длительность составляет как минимум 4 нед, причем (за исключением аминогликозидов, длительность курса которых не должна превышать 10 дней) курс одного и того же препарата при его явной эффективности может достигать 3 нед. Основанием для отмены антибактериальных препаратов являются санация первичного и пиемических очагов, отсутствие новых метастатических очагов, купирование признаков системной воспалительной реакции (СВР), стойкое увеличение массы тела, нормализация формулы периферической крови и числа тромбоцитов. Полное восстановление функции органов и систем, исчезновение бледности, спленомегалии и анемии отмечаются в значительно более поздние сроки (не ранее 6-й недели от начала терапии сепсиса). Эти клинические проявления не требуют антибактериальной терапии, но нуждаются в проведении комплексного восстановительного лечения.

Учитывая необходимость в длительной и интенсивной антибактериальной терапии и большое значение дисбактериоза в патогенезе инфекционного процесса при сепсисе

новорожденных, целесообразно антибактериальную терапию сочетать с "терапией сопровождения". К ней относится одновременное назначение пробиотиков (бифидум-бактерина, лактобактерина, линекса, примадофилюса и др.) и антимикотика флуконазола (дифлюкан, медофлюкон, форкан и др.).

### **Выбор антибиотиков в зависимости от вида сепсиса**

При раннем сепсисе новорожденных основными возбудителями сепсиса являются стафилококки, стрептококки группы В, кишечная палочка и редко – листерии, поэтому антибиотиками выбора считают ампициллин в сочетании с аминогликозидами (преимущественно нетилмицином или амикацином) или цефалоспорины II поколения натрия цефуроксим в сочетании с нетилмицином или амикацином. Нетилмицин или амикацин выбирают из довольно большого количества аминогликозидов как наименее токсичные препараты, обладающие наименьшим нефротоксическим и ототоксическим воздействием. К альтернативным схемам лечения относится применение цефалоспоринов III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) в сочетании с аминогликозидами, также преимущественно нетилмицином или амикацином. Несколько слов о нетилмицине. Нетилмицин представляет собой полусинтетический аминогликозид, являющийся производным хорошо известного антибиотика сизомицина. Он активен в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных бактерий, и, что особенно важно, включая многие устойчивые к гентамицину штаммы бактерий. Стафилококки, включая *S. aureus*, *S. epidermidis* и другие коагулазонегативные стафилококки, чувствительны к нетилмицину. Также чувствительны и метициллин-резистентные штаммы *S. aureus*, однако штаммы, устойчивые к гентамицину, проявляют умеренную чувствительность. Стрептококки, включая *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, стрептококки группы D и энтерококки, умеренно резистентны к нетилмицину, но стрептококки группы В чувствительны к нетилмицину. Основными нежелательными эффектами нетилмицина, как и других аминогликозидов, являются нефро- и ототоксичность. Однако частота нефро- и ототоксичности намного ниже, чем у других аминогликозидов, а симптомы во многих случаях оказывались легкими и обратимыми (5). Таким образом, нетилмицин является эффективным антибактериальным препаратом, предназначенным для лечения тяжелых инфекций. Он имеет преимущества по безопасности перед другими аминогликозидами, что позволяет рекомендовать его при сепсисе у новорожденных детей. Пупочный сепсис, входными воротами которого является сама пупочная рана и/или флебит пупочной вены (артериит – крайне редкое явление), является преобладающей клинической формой постнатального позднего сепсиса новорожденных. Он обычно манифестирует после 5–7-х суток жизни ребенка. Возбудителями заболевания, особенно развившегося во внебольничных условиях или в условиях педиатрического отделения, чаще являются стафилококки (*S. aureus* и *epidermidis*). Примерно в 1/3 случаев (чаще во время пребывания ребенка в ОРИТ или в хирургическом отделении) пупочный сепсис вызывается *E. coli* или другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, а также их ассоциацией со стафилококками.

Лекарственными средствами выбора при внебольничном пупочном сепсисе является комбинация оксациллина или цефалоспоринов I и II поколения (цефазолин или цефуроксим) с аминогликозидами, также преимущественно с нетилмицином или амикацином. При пупочном сепсисе, развившемся в стационаре, лекарственными средствами выбора считаются цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон), которые назначают в сочетании с аминогликозидами (нетилмицином,

амикацином).

К альтернативным антибиотикам относятся имипенем, цефалоспорины III поколения, обладающие активностью в отношении *P. aeruginosae*, ванкомицин и линезолид при подозрении на заболевание, вызванное метициллин-резистентными штаммами стафилококков или энтерококками. Антибиотики применяются в виде монотерапии или в сочетании с аминогликозидами, преимущественно нетилмицином, амикацином. В последние годы кожный, риноконъюнктивальный и отогенный сепсис новорожденных встречается значительно реже и не превышает 5% от всех случаев позднего сепсиса. Заболевание чаще развивается как осложнение флегмоны орбиты, гнойного этмоидита или гнойного отита, но может развиваться как инфекционное осложнение таких поражений кожи, как ихтиоз, буллезный эпидермолиз, постинъекционные инфильтраты, пролежни и т.д. Возбудителями заболевания в основном являются стафилококки и гемолитические стрептококки группы А. При наличии входных ворот в виде этмоидита и отита причиной сепсиса могут быть грамотрицательные возбудители – *E. coli*, *Klebsiella* spp. Следовательно, при кожном сепсисе антибиотиками выбора являются пенициллины (оксациллин, ампициллин) и цефалоспорины I и II поколения (цефазолин или цефуроксим), применяемые в комбинации с аминогликозидами, преимущественно нетилмицином, амикацином или гентамицином. При сепсисе с входными воротами в носоглотке и полости среднего уха антибиотиками выбора считают цефалоспорины III поколения, которые назначают в качестве монотерапии или в комбинации с аминогликозидами. Альтернативными антибиотиками являются ванкомицин или линезолид при подозрении на стафилококки, особенно метициллин-резистентные, и энтерококки, «защищенные» пенициллины (в редких случаях), имипенем и метронидазол (при подозрении на анаэробную этиологию сепсиса).

Легкие могут стать входными воротами септического процесса только при развитии тяжелой легочной деструкции или при длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В первом случае возбудителями заболевания чаще являются *S. aureus* и *Klebsiella pneumoniae*. Антибиотиками выбора в этих случаях являются ванкомицин в сочетании с аминогликозидами, преимущественно нетилмицином или амикацином. ИВЛ-ассоциированный легочный сепсис у новорожденных чаще обусловлен *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., поэтому антибиотиками выбора считаются "защищенные" пенициллины (тикарциллина клавуланат), уреидопенициллины (пиперациллин) или цефалоспорины III поколения, обладающие активностью в отношении *Ps. aeruginosae* (цефопиразон или цефопиразона клавуланат, цефтазидим) в сочетании с аминогликозидами, преимущественно нетилмицином или амикацином. Альтернативными антибиотиками являются карбапенемы (имипенем) в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами. При высокой вероятности этиологической роли метициллин-резистентных штаммов стафилококков возможно применение линезолида или ванкомицина.

Более высокая проницаемость слизистых оболочек у новорожденных, возможность развития язвенно-некротического поражения кишечника в условиях тяжелой перинатальной гипоксии создают предпосылки для развития сепсиса, где входными воротами являются слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и мочевых путей. Возбудителями сепсиса являются микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* – *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *B. proteus* и др. В связи с этим антибиотиками выбора являются цефалоспорины III поколения, карбоксипенициллины в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами, преимущественно нетилмицином или амикацином. При абдоминальном (хирургическом) сепсисе предпочтение при эмпирическом выборе антибиотиков отдается цефалоспорином III поколения, обладающим активностью в

отношении *P. aeruginosae*, в сочетании с аминогликозидами. Альтернативными антибиотиками при кишечном и урогенном сепсисе являются имипенем, а при абдоминальном – также тикарциллина клавуланат, уреидопенициллины (пиперациллин), метронидазол, линкозамиды, линезолин в качестве монотерапии или в сочетании с аминогликозидами.

Катетеризационный сепсис является одной из форм ятрогенного сепсиса. Его основным возбудителем считают *S. aureus*, причем нередко высеваются метициллин-резистентные штаммы микроорганизма, поэтому антибиотиками выбора в данном случае являются ванкомицин и линезолид.

### **Патогенетическая терапия сепсиса новорожденных**

Правильность выбора антибиотиков для лечения сепсиса во многом определяет и эффективность интенсивной патогенетической терапии сепсиса. Основная цель этой терапии – оптимизация транспорта кислорода в условиях его повышенного потребления путем гемодинамической и респираторной поддержки [6, 7].

Интенсивная патогенетическая терапия сепсиса включает следующие направления:

- инфузионную терапию, направленную на поддержание гемодинамики, восстановление водного и электролитного дисбаланса, коррекцию кислотно-основного состояния крови;
- респираторную поддержку;
- противошоковую терапию (если в ней есть необходимость);
- иммунокорректирующую терапию;
- восстановление функций основных органов и систем организма.

Инфузионная терапия направлена на восстановление адекватной тканевой перфузии, нормализацию метаболизма, коррекцию расстройств гомеостаза, снижение концентрации медиаторов СВР и токсических метаболитов. С этой целью используются как кристаллоиды, так и коллоидные растворы [8]. Начинать следует с коллоидных растворов (свежезамороженная плазма, желатиноль, декстран, но не альбумин, который при его введении уходит в ткани организма), которые вводятся из расчета 20 мл/кг массы тела ребенка в первые 5–10 мин инфузионной терапии бонусно или капельно. Затем капельно вводятся кристаллоиды в среднем 40–60 мл/кг массы тела, но могут вводиться при показаниях (например, при эксикозе) и в больших количествах [7]. Свежезамороженная плазма содержит антитела, белки, кроме того, является донатором антитромбина III, уровень которого существенно падает при развитии сепсиса, что, в свою очередь, обуславливает депрессию фибринолиза и развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), поэтому свежезамороженная плазма особенно показана при ДВС-синдроме. Инфузионная терапия включает также растворы калия, кальция, магния, а при необходимости парентерального питания – растворы аминокислот.

При гипоперфузии тканей показан допамин, который повышает артериальное давление, главным образом, за счет увеличения сердечного выброса с минимальным воздействием на системное сосудистое сопротивление в дозе от 5 до 10 мкг/кг/мин или с артериальной вазоконстрикцией в дозе 10–15 мкг/кг/мин [7]. Может использоваться и добутамин, который также повышает сердечный выброс и увеличивает доставку и потребление кислорода [6].

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

Септический шок является наиболее грозным проявлением сепсиса новорожденных, летальность при котором превышает 50–60%. Основными патогенетическими составляющими шока являются 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 несвертываемости крови вследствие тромбоцитопатии и коагулопатии потребления. Тяжелая полиорганная недостаточность – обязательная спутница септического шока.

При септическом шоке и так называемой скрытой надпочечниковой недостаточности показаны глюкокортикоиды [7]. Терапия низкими дозами глюкокортикоидов (гидрокортизон 3–5 мг/кг массы тела 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 септическим шоком. При сепсисе, сопровождающимся абсолютной нейтропенией (менее  $1,5 \times 10^9$ /л нейтрофилов в анализе периферической крови), а также при повышении нейтрофильного индекса более 0,5 с целью иммунокоррекции используют трансфузии взвеси лейкоцитов из расчета 20,0 мл/кг массы тела ребенка каждые 12 ч до достижения уровня лейкоцитов  $4,0 \times 10^9$ /л в периферической крови. Этот метод лечения обусловлен ключевым значением нейтрофилов в патогенезе СВР при сепсисе. В последние годы вместо трансфузий взвеси лейкоцитов используют рекомбинантные гранулоцитарные или гранулоцитарно-макрофагальные факторы роста [7, 10, 11]. Препараты назначают из расчета 5 мкг/кг массы тела больного в течение 5–7 дней. Следует помнить, что терапевтический эффект отмечается только на 3–4-й день терапии, поэтому при молниеносном течении септического процесса более оправдано использование трансфузий лейкоцитной взвеси. Возможно сочетанное использование этих двух методов иммунокорректирующей терапии. Однако лидирующее место в области иммунокоррекции при сепсисе новорожденных занимают препараты поликлональных антител – иммуноглобулины для внутривенного введения [12]. Использование иммуноглобулинов у новорожденных патогенетически обосновано. Концентрация IgM и IgA в неонатальном периоде крайне низка и начинает возрастать только с 3-недельного и 3-месячного возраста соответственно. Это обуславливает "физиологическую гипогаммаглобулинемию новорожденных". У недоношенных новорожденных гипогаммаглобулинемия выражена еще более значительно и касается также концентрации IgG, которая тоже снижена. В условиях сепсиса "физиологическая гипогаммаглобулинемия" резко усугубляется и в организме больного ребенка образуется избыток продуктов нарушенного обмена веществ, продуктов клеточного реагирования. Накапливаясь, эти вещества становятся для организма эндогенными токсическими субстанциями, вызывающими интоксикацию. Наличие одновременно бактериальной антигенемии и токсемии усугубляет интоксикацию и

приводит к нарушению нормальных межклеточных взаимодействий в иммунном ответе. При развитии полиорганной недостаточности, сопровождающей сепсис, эти процессы значительно усиливаются.

Иммуноглобулины для внутривенного введения, связывая и элиминируя многие компоненты, вызывающие 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 противоионную защиту, увеличивают число соответствующих рецепторов разных клеточных популяций, способных отвечать адекватной реакцией на влияние бактериальных индукторов, гормонов, интерферонов и других биологически активных веществ. Таким образом, иммуноглобулины способствуют повышению чувствительности иммунокомпетентных клеток организма к лекарственной терапии и повышают противоионную защиту.

Для достижения максимальной эффективности противоионной терапии при сепсисе наиболее целесообразно сочетать антибактериальную терапию с внутривенным введением иммуноглобулина. Причем у доношенных новорожденных детей целесообразно вводить препарат до достижения уровня IgG в крови не менее 800 мг%, а у недоношенных новорожденных – не менее 400–500 мг%. Рекомендуемая суточная доза при этом составляет от 500 до 800 мг/кг массы тела, а длительность курса введения – от 3 до 6 сут. Введение иммуноглобулина следует проводить в максимально ранние сроки после постановки или предположения диагноза "сепсис" и в достаточном объеме. Назначение внутривенного иммуноглобулина в более поздние сроки – на 3–5-й неделях болезни – малоэффективно.

В клинической практике используют стандартные иммуноглобулины, к которым относятся все препараты нормального донорского IgG: альфаглобин, интраглобин, интратект октагам, сандоглобин, эндобулин, отечественный иммуноглобулин для внутривенного введения и др. Механизм их действия и клинический эффект примерно одинаковы. Однако разные препараты отличаются по вирусной безопасности, способности вызывать побочные реакции и требованиям по хранению и применению. Особо эффективными при сепсисе новорожденных являются препараты иммуноглобулинов, обогащенные IgM. В России они представлены одним препаратом – Пентаглобином. Он содержит 12% IgM. Наличие в Пентаглобине иммуноглобулина класса M, первого иммуноглобулина, образующегося в ответ на антигенное раздражение и несущее антитела к эндотоксину и капсулярным антигенам бактерий, сделало его чрезвычайно эффективным в лечении тяжелых заболеваний. Кроме того, IgM-антитела лучше, чем другие классы иммуноглобулинов, фиксируют комплемент и, соответственно, улучшают опсонизацию, т.е. подготовку бактерий к фагоцитозу. Особенно важно, что Пентаглобин значительно повышает опсонизацию *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* [12]. Отмечено, что повышение уровня IgM в организме способствует ограничению продукции и повышению провоспалительных цитокинов и, соответственно, способствует ограничению СВР организма [12]. Использование пентаглобина в лечении сепсиса новорожденных достоверно (более чем в 2 раза) снижает летальность от этого заболевания.

### **Восстановительная терапия сепсиса новорожденных**

Восстановительная терапия начинается по мере исчезновения симптомов токсикоза. В этот период дети чрезвычайно уязвимы по отношению к присоединению суперинфекции. Кроме того, в этот период возможно и возникновение новых инфекционных процессов

вследствие активации аутофлоры и выраженного дисбактериоза. Поэтому в восстановительном периоде целесообразны изоляция больного ребенка от других пациентов отделения, строгое соблюдение гигиенического режима, коррекция биоценоза кишечника, проведение антимикотической терапии, обеспечение грудного вскармливания. В этот же период целесообразно 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  $\alpha$ -интерфероны.

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.: Геотар-Медиа, 2007; 673–87.
2. 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: 1368–77.
3. Самсыгина Г.А. Сепсис новорожденных. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний. Руководство для врачей. Кн. 1. Под ред. А.А. Баранова, Н.Н. Володина, Г.А. Самсыгиной. М.: Литтера, 2007; 218–37.
4. Коэн Д. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 4 (4): 300.
5. Campoki-Richards D, Chaplin S, Sayce R et al. Netilmicin. */Drugs*. 1989. 38: 5, 703–756
6. Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Проценко Д.Н. и др. Сепсис: определение диагностическая концепция, патогенез и интенсивная терапия. Сепсис в начале XXI века. Клин. рекомендации РАСХИ. Под ред. В.С.Савельева, Б.Р. Гельфанда. М.: Литтера, 2006; 16–20.
7. 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): 858–73.
8. 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: 204–13.
9. Min M, U T, Aye M et al. Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995; 6: 573–9.
10. Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K et al. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulation factor with neonatal sepsis and neutropenia. *Pediatrics* 2001; 107: 37–41.
11. Самсыгина Г.А., Яцык Г.В. Сепсис новорожденных. /Руководство по педиатрии. Под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, Р.Р. Шиляева. Том «Неонатология». Под ред. Г.В. Яцык, Г.А. Самсыгиной. М.: Изд-ий. дом "Династия" 2006; 337–51.
12. Антонов А.Г., Ашиткова Н.В., Бирюкова Т.В. и др. Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии. *Вопр. практической педиатрии*. 2007; 2 (2): 56–64.
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.