

DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-6-54-58

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОГРАНИЧИТЕЛЬНОЙ ТАКТИКИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕДОКАЗАННОЙ ИНФЕКЦИИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Г. А. КУДИНОВА¹, П. И. МИРОНОВ², И. И. ЛУТФАРАХМАНОВ²¹ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» МЗ РБ, г. Уфа²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

Цель работы: сравнительный анализ взаимосвязи либеральной и ограничительной тактики антибактериальной терапии (АБТ) у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДСН) и предполагаемой врожденной пневмонией с антибиотикорезистентностью микрофлоры неонатального отделения интенсивной терапии (ОИТ).

Методы. Дизайн исследования – проспективное, контролируемое, одноцентровое, нерандомизированное. Критерии включения – гестационный возраст 25–32 недели, масса тела 1 001–2 499 г, РДСН или предполагаемая врожденная пневмония, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с первых суток рождения, определение уровня прокальцитонина. Сроки исследования 01.01.2015–26.12.2015. В разработку включено 697 новорожденных. Группа лечения ($n = 515$) – ограничительная тактика АБТ, группа сравнения ($n = 182$) – профилактическое назначение антибиотиков. Забор биологического материала производили из стерильных полостей организма – трахеальный аспират, содержимое мочевого пузыря и желудка.

Результаты. Исследовано 2 535 граммотрицательных и 299 грамположительных изолятов патогенных микроорганизмов. Наиболее часто встречаемый граммотрицательный микроорганизм – *Kl. pneumonia* (1 202 изолята, 47,4% всех штаммов), грамположительный – *St. aureus* (207 изолятов).

Выводы. Ограничительная тактика АБТ не повлияла на длительность пребывания новорожденных в ОИТ и продолжительность госпитального лечения; наметилась тенденция к снижению летальности в ОИТ и статистически значимо сократилась длительность ИВЛ, что позволило сдерживать рост антибиотикорезистентности некоторых госпитальных штаммов микроорганизмов

Ключевые слова: новорожденные, недоказанная инфекция, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность.

EVALUATION OF CLINICAL EFFICIENCY OF RESTRICTIVE TACTICS OF ANTIBACTERIAL THERAPY IN CASE OF UNPROVED INFECTION IN NEONATAL INTENSIVE CARE DEPARTMENT

G. A. KUDINOVA¹, P. I. MIRONOV², I. I. LUTFARAKHMANOV²¹Republican Children Clinical Hospital, Ufa, Russia²Bashkirsky State Medical University, Ufa, Russia

Goal of the article: comparative analysis of correlation of liberal and restrictive tactics of anti-bacterial therapy (ABT) in newborns with respiratory distress syndrome (RDSS) and suspected congenial pneumonia with drug resistant bacterial population in neonatal intensive care department (ICD).

Methods. The study was designed as prospective, controlled, one-center, non-randomized. Enrollment criteria were the following: gestational age of 25-32 weeks, body weight of 1001-2499 g., RDSS or suspected congenial pneumonia, artificial pulmonary ventilation (APV) from the first day of birth, procalcitonin level tests. The study lasted from 01.01.2015 to 26.12.2015. 697 newborns were included into the study. Restrictive ABT was used in the treatment group ($n=515$), prescription of antibiotics for preventive purposes was used in the comparison group ($n=182$). Samples were collected from sterile cavities of the host - tracheal aspirate, content of urinary bladder and stomach.

Results. 2535 gram negative and 299 gram positive isolates of pathogenic microorganisms were examined. *Kl. pneumonia* was the most prevalent among gram negative microorganisms (1 202 isolates, 47.4% of all strains), *St. aureus* was the most prevalent among gram positive bacteria (207 isolates).

Conclusions. Restrictive ABT tactics provided no impact on duration of the newborns' stay in the intensive care department and general hospital stay; the tendency for mortality reduction in the intensive care department was observed, the duration of APV reduced to statistically significant extend, and this allowed constraining drug resistance of certain nosocomial strains of microorganisms.

Key words: newborns, unproved infection, anti-bacterial therapy, resistance to antibiotics.

Респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) и предполагаемая врожденная пневмония – наиболее частые заболевания недоношенных и детей с малой массой тела, требующие комплексной интенсивной терапии. Данные больные, как правило, составляют основной контингент пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии (ОИТ) [1].

Европейское руководство по лечению РДСН от 2013 г. не предусматривает назначения антибиотиков больным данной категории [12]. Российские

клинические рекомендации по ведению РДСН также придерживаются ограничительной стратегии антибактериальной терапии (АБТ), но указывают на возможность эмпирического назначения антибиотиков при подозрении на инфекцию у детей с массой тела менее 1 500 г [2].

В реальной клинической практике эти рекомендации зачастую не выполняются. Недавнее крупное рандомизированное контролируемое испытание выявило высокую частоту необоснованного назначения антибиотиков в неонатальных ОИТ

США [11]. Данный факт свидетельствует о применении антибиотиков при предполагаемой, а не доказанной инфекции у недоношенных новорожденных. В этой ситуации формируются условия для селекции полирезистентных штаммов госпитальной флоры и более частото развития адверсивных исходов заболевания у пациентов неонатальных ОИТ [6, 7, 9].

С представленных позиций целесообразность ограничительной стратегии АБТ несомненна, но в настоящее время мало общероссийских и региональных исследований, анализирующих обоснованность данного подхода в лечении предполагаемой инфекции у пациентов неонатальных ОИТ.

Цель работы: сравнительный анализ взаимосвязи либеральной и ограничительной стратегии АБТ пациентов с РДСН и предполагаемой врожденной пневмонией с антибиотикорезистентностью микрофлоры неонатального ОИТ.

Материал и методы

Дизайн исследования – проспективное, контролируемое, одноцентровое, нерандомизированное. Критерии включения – гестационный возраст 25–32 недели, масса тела 1 001–2 499 г, наличие РДСН или предполагаемая врожденная пневмония, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с первых суток рождения, определение уровня прокальцитонина. Критерии исключения – сепсис, наличие врожденных пороков развития, требующих экстренной хирургической коррекции. Место проведения – ОИТ Республиканского неонатального центра, г. Уфа. Сроки исследования – с 01.01.2015 г. по 26.12.2015 г. В разработку включено 697 новорожденных. Средний гестационный возраст детей составил $33,6 \pm 4,0$ недели, масса тела – $1\,654 \pm 217$ г.

Исходя из особенностей тактики АБТ, пациенты были разделены на две группы. Группа лечения ($n = 515$) – ограничительная тактика АБТ (2–4-й квартал 2015 г.). Группа сравнения ($n = 182$) – либеральная тактика АБТ, профилактическое назначение антибиотиков (1-й квартал 2015 г.).

Ограничительная тактика АБТ выполнялась согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации специалистов по перинатальной медицине (РАСПМ) [2]. Она была основана на том, что при поступлении в клинику АБТ не проводили без подтверждения инфекции с помощью прокальцитонинового теста (ПКТ). При выборе критического порогового значения уровня ПКТ ориентировались на ранее выполненное нами исследование на популяции пациентов с РДСН [3], оно составило 2,1 нг/мл. Стартовую АБТ (ампициллин + гентамицин) осуществляли на 3-и сут интенсивной терапии даже без подтверждения инфекции, затем ее определяли исходя из микробиологических данных. Из формуляра были полностью исключены цефалоспорины III поколения.

ИВЛ проводили респиратором Avea (Care fusion, США). Параметры стартовой ИВЛ были сопоставимы у обеих групп детей – дыхательный объем 6–8 мл/кг, ПДКВ 4–6 см вод. ст., пиковое давление – не более 12 см вод. ст. Неинвазивную вентиляцию легких как элемент отлучения от ИВЛ осуществляли респиратором Infant Flow (Care fusion, США). Стандартную ИВЛ проводили 422 детям, изолированную высокочастотную ИВЛ – 8 детям, неинвазивную ИВЛ – 169 детям; 83 пациентам провели цикл: высокочастотная ИВЛ → стандартная ИВЛ → неинвазивная ИВЛ.

Забор биологического материала осуществляли только из стерильных в норме полостей организма новорожденного – трахеальный аспират, содержащее мочевого пузыря и желудка. Бактериологическое исследование биоматериала выполняли на анализаторе VITEK 2 фирмы BioMérieux (Франция). Определяли резистентность выделенных штаммов патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам и минимальную подавляющую концентрацию для 90% патогенов (МПК⁹⁰ в мг/л). Анализировали только зарегистрированные в России антибиотики (из разработки был исключен пиперацillin/тазобактам). Критическим пороговым значением считалась резистентность (R) или чувствительность (S) > 75%, то есть та, которая имела явное клиническое значение при выборе тактики АБТ. Было исследовано 2 535 изолятов грамотрицательных патогенных микроорганизмов и 299 грамположительных. Наиболее часто встречаемым грамотрицательным микроорганизмом была *Klebsiella pneumoniae* (1 202 изолята, 47,4% всех штаммов), грамположительным патогенным *Staphylococcus aureus* (207 изолятов).

Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Statistica 7.0, работающей в операционной среде Windows. Значимость различий между количественными параметрами оценивали с помощью U-теста Манна – Уитни, качественных и пороговых параметров – по критерию χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

За анализируемый период в ОИТ поступило 974 пациента, критериям включения и исключения соответствовало 697 пациентов. Динамика антибиотикорезистентности основных изолятов микроорганизмов, колонизировавших новорожденных в период исследования, представлена в табл. 1. В микробиологическом спектре выделенных из стерильных полостей организма новорожденных доминировали энтеробактерии *Kl. pneumoniae*, *En. cloacae* и *Ps. aeruginosa*. Выделенные штаммы микроорганизмов сохраняли высокий уровень резистентности к цефалоспорином третьего поколения в течение всего периода исследования. Наиболее действенными антибиотиками против выселянной микрофлоры являлись карбапенемы. Примерно через 6 мес. от начала рестриктивной тактики АБТ

Таблица 1. Антибиотикорезистентность микроорганизмов в период исследования
Table 1. Resistance to antibiotics in microorganisms during the study

Патоген	1-й квартал 2015 г.				2-й квартал 2015 г.				3-й квартал 2015 г.				4-й квартал 2015 г.			
	АБТ	R, %	МПК ⁹⁰	n	АБТ	R, %	МПК ⁹⁰	n	АБТ	R, %	МПК ⁹⁰	n	АБТ	R, %	МПК ⁹⁰	n
<i>Kl. pneumonia</i>	ЦЕФ	100%	64	321	ЦЕФ	100%	64	327	ЦЕФ	100%	64	347	ЦЕФ	94%	64	207
	ЦФП	100%	2,0	321	ЦФП	86%	2,0	327	ЦФП	79%	2,0	347	ЦФТ	88%	2,0	207
	ИМП	18%	2,0	321	ИМП	20%	2,0	327	ИМП	0%	2,0	347	ИМП	3%	1,0	207
	МПН	21%	2,0	321	МПН	19%	2,0	327	МПН	3%	0,25	347	МПН	14%	0,25	207
<i>Ps. aeruginosa</i>	ЦФТ	30%	16	41	ЦФТ	21%	16	38	ЦФТ	10%	4,0	99	ЦФТ	26%	4,0	81
	ЦФП	24%	4,0	41	ЦФП	23%	4,0	38	ЦФП	3%	4,0	99	ЦФП	7%	4,0	81
	ИМП	23%	2,0	41	ИМП	17%	1,0	38	ИМП	13%	1,0	99	ИМП	13%	1,0	81
	МПН	27%	0,25	41	МПН	26%	0,25	38	МПН	10%	0,25	99	МПН	10%	0,25	81
<i>En. cloacae</i>	ЦЕФ	95%	64	96	ЦЕФ	72%	64	103	ЦЕФ	100%	64	161	ЦЕФ	100%	64	245
	ЦФП	78%	2,0	96	ЦФП	65%	2,0	103	ЦФП	79%	2,0	161	ЦФП	71%	2,0	245
	ИМП	0%	1,0	96	ИМП	0%	1,0	103	ИМП	0%	1,0	161	ИМП	1%	1,0	245
	МПН	0%	0,25	96	МПН	0%	0,25	103	МПН	3%	0,25	161	МПН	6%	0,25	245
<i>E. coli</i>	ЦЕФ	77%	64	67	ЦЕФ	70%	64	70	ЦЕФ	95%	64	39	ЦЕФ	83%	64	54
	АМК	0%	2,0	67	АМК	0%	2,0	70	АМК	3%	2,0	39	АМК	82%	2,0	54
	ИМП	0%	1,0	67	ИМП	0%	1,0	70	ИМП	2%	1,0	39	ИМП	0%	1,0	54
<i>Sten. maltophilia</i>	ЦЕФ	100%	64	9	ЦЕФ	100%	64	12	ЦЕФ	100%	64	2	ЦЕФ	100%	64	25
	ИМП	100%	16	99	ИМП	100%	16	12	ИМП	100%	16	2	ИМП	88%	1,0	25
	МПН	100%	16	9	МПН	100%	16	12	МПН	100%	16	2	МПН	89%	0,25	25
<i>Ac. baumani</i>	ЦЕФ	100%	64	42	ЦЕФ	100%	64	59	ЦЕФ	100%	64	35	ЦЕФ	100%	64	28
	ЦФМ	100%	64	42	ЦФМ	100%	64	59	ЦФМ	100%	64	35	ЦФМ	100%	64	28
	ИМП	100%	16	42	ИМП	100%	16	59	ИМП	100%	16	35	ИМП	100%	16	28
	МПН	100%	16	42	МПН	100%	16	59	МПН	100%	16	35	МПН	100%	16	28
<i>St. aureus</i>	ОКС	92%	2,0	41	ОКС	92%	2,0	47	ОКС	79%	2,0	77	ОКС	67%	4,0	42
	ВАН	0%	1,0	41	ВАН	0%	1,0	47	ВАН	0%	1,0	77	ВАН	0%	1,0	42
	ЛИН	0%	4,0	41	ЛИН	0%	4,0	47	ЛИН	0%	4,0	77	ЛИН	0%	4,0	42
<i>Ent. faecium</i>	АПЦ	100%	16	12	АПЦ	100%	16	15	АПЦ	100%	16	37	АПЦ	100	16	27
	ВАН	18%	0,5	12	ВАН	19%	0,5	15	ВАН	5%	0,5	37	ВАН	0%	1,0	27

Примечание: АМК – амикацин, ВАН – ванкомицин, ИМП – имипенем, ЛИН – линезолид, МРП – меропенем, ОКС – оксациллин, ЦЕФ – цефотаксим, ЦФТ – цефтазидим, ЦФП – ципрофлоксацин.

возросла чувствительность грамотрицательных микроорганизмов к ципрофлоксацину и цефалоспори-
нам III поколения.
Для антибиотиков группы карбапенемов статисти-
чески значимо снизились границы минимальной
ингибирующей концентрации препарата по отно-
шению к *Kl. pneumonia* и *Ps. aeruginosa* ($\chi^2 = 3,96$;
 $P = 0,047$). Данный феномен может быть следствием
как постепенного расширения спектра эффектив-
ных антибактериальных препаратов, так и возмож-
ности снижения их дозировки.
Для каждого патогена-респондера отмечался
свой уникальный тренд изменения антибиотико-
резистентности. В частности, для *Kl. pneumonia* чув-
ствительность к имипенему постепенно возросла до
100% при двукратном снижении МПК⁹⁰ до 1,0 мг/л,
в то время как к меропенему были резистентны
15% исследуемых штаммов микроорганизмов при
МПК⁹⁰ всего 0,25 мг/л. Для штаммов *Ps. aeruginosa*
профиль антибиотикорезистентности был сопо-
ставим при существенно более низкой МПК⁹⁰ для
меропенема. Для штаммов оксациллинрезистент-
ного *St. aureus* была характерна 100%-ная чувстви-
тельность к ванкомицину и линезолиду при более
низкой МПК⁹⁰ для ванкомицина.
В то же время ограничительная тактика АБТ
практически не подействовала на резистентность
штаммов *Sten. maltophilia* и *Ac. baumani*.

Для изученных грамположительных патогенов
наиболее значимым антибиотиком являлся ванко-
мицин.
Данные микробиологического мониторинга и
анализ чувствительности к антимикробным пре-
паратам наиболее часто выявляемых штаммов
микроорганизмов позволяли нам осуществлять
«персонализированный» выбор АБТ пациентов с
доказанной инфекцией. Исползованная тактика
АБТ способствовала ограничению развития ан-
тибиотикорезистентности у возбудителей инфек-
ции неонатального ОИТ, что ранее было показано
S. J. Patel et al. [9].
При анализе клинических исходов в сравнива-
емых группах детей выявлено, что в результате
применения ограничительной тактики АБТ не про-
изошло увеличения длительности лечения новоро-
жденных в ОИТ и стационаре, но наметилась тен-
денция к снижению летальности и статистически
значимо сократилась длительность ИВЛ (табл. 2).
При этом достоверное сокращение длительности
проведения респираторной поддержки было достиг-
нуто уже по истечении 3 мес. от внедрения ограни-
чительной тактики АБТ.
Одним из ограничений данной работы является
тот факт, что в качестве биомаркера инфекции ис-
пользовался прокальцитонин. Известно, что у но-
ворожденных отмечаются большая вариабельность

Таблица 2. Оценка клинических исходов сравниваемых групп детей
Table 2. Evaluation of clinical outcomes in the compared groups of children

Показатели	Группа сравнения, n = 182	Группа лечения, n = 515	Достоверность различий
Летальность, %	9,9	8,9	$\chi^2 = 3,72, p = 0,053$
Длительность ИВЛ, сут	5,3 ± 1,1	3,9 ± 0,2	$p < 0,05$
Длительность лечения в ОИТ, сут	5,3 ± 1,4	5,5 ± 1,1	$p > 0,05$
Длительность лечения в стационаре, сут	29,6 ± 2,5	26,8 ± 1,4	$p > 0,05$

критических пороговых значений этого маркера и широкий диапазон значений чувствительности и специфичности, особенно в первые 48 ч жизни [5, 8]. В то же время вполне согласуются с рекомендациями РАСПМ [2], указывающими на необходимость учета значений маркеров воспаления при назначении АБТ новорожденным с РДСН, и данными J. L. Sastre et al., свидетельствующими о полезности оценки значений ПКТ в комплексной диагностике сепсиса новорожденных, хотя диагностическую значимость ПКТ в качестве маркера инфекции он отмечает как умеренную [10].

Вполне возможно, что повышение надежности диагноза может быть достигнуто посредством использования комбинации биомаркеров.

Проведенное исследование полностью подтверждает целесообразность рекомендаций РАСПМ, утверждающих об отсутствии показаний к назначению АБТ новорожденным с РДС и их возможном применении только при учете данных биомаркеров воспаления и результатов микробиологического исследования крови, а препаратами выбора для стартовой АБТ может являться сочетание антибиотиков пенициллинового ряда и аминогликозидов [2].

Таким образом, стартовая эмпирическая АБТ в неонатальном ОИТ должна соответствовать нозологии госпитализируемых пациентов. Каждое отделение должно иметь собственную обоснованную стратегию АБТ, что особенно важно для клиник с ограниченным объемом финансирования [4], так как ограничение профилактического назначения антибиотиков новорожденным с недоказанной инфекцией при отсутствии влияния на клинические исходы заболевания потенциально сопровождается фармакоэкономическими преимуществами [11].

Выводы

1. Рекомендуемый ограничительный подход к стартовой эмпирической АБТ у новорожденных с РДСН и предполагаемой пневмонией позволяет сдерживать рост антибиотикорезистентности некоторых госпитальных штаммов микроорганизмов.
2. Тактика ограничения АБТ в неонатальном ОИТ у пациентов с недоказанной инфекцией способствует сокращению длительности искусственной вентиляции легких и не ухудшает клинические исходы заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Пшениснов К. В. Интенсивная терапия новорожденных. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2013 – 672 с.

2. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Клин. рекомендации РАСПМ под ред. акад. РАН В. В. Володина. – 2016. – 48 с.

3. Миронов П. И., Руднов В. А. Клиническое значение контроля уровня прокальцитонина в крови при проведении искусственной вентиляции легких у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2015. – № 2. – С. 22–26.

4. Abbas Q., Ul Haq A., Kumar R. et al. Evaluation of antibiotic use in Pediatric Intensive Care Unit of a developing country // Indian. J. Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 20, № 5. – P. 39–42.

5. Duflo F., Debon R., Monneret G. et al. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 96. – P. 74–79.

6. Gerber J. S., Newland J. G., Coffin S. E. et al. Variability in antibiotic use at children's hospitals // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126, № 6. – P. 1067–1073.

7. Kupkala V. S., Meinzen-Derr J., Morrow A. L. et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants // J. Pediatr. – 2011. – Vol. 159, № 5. – P. 720–725.

8. Oppert M., Reinicke A., Muller C. et al. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation // Resuscitation. – 2002. – Vol. 53. – P. 167–170.

9. Patel S. J., Saiman L. Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship // Clin. Perinatol. – 2010. – Vol. 37, № 3. – P. 547–563.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. *Intensivnaya terapiya novorozhdennykh*. [Intensive therapy of newborns]. St. Petersburg, Izd-vo N-L Publ., 2013, 672p.

2. *Vedenie novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom. Klin. rekomendatsii RASPM pod red. akad. RAN V. V. Volodina*. [Management of newborns with respiratory distress syndrome. Clinical guidelines of RASPM edited by V.V. Volodin]. 2016, 48 p.

3. Mironov P.I., Rudnov V.A. Clinical value of monitoring of procalcitonin level in blood during artificial lung ventilation in newborns with respiratory distress syndrome. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2015, no. 2, pp. 22–26. (In Russ.)

4. Abbas Q., Ul Haq A., Kumar R. et al. Evaluation of antibiotic use in Pediatric IntensiveCare Unit of a developing country. *Indian. J. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 20, no. 5, pp. 39–42.

5. Duflo F., Debon R., Monneret G. et al. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*, 2002, vol. 96, pp. 74–79.

6. Gerber J.S., Newland J.G., Coffin S.E. et al. Variability in antibiotic use at children's hospitals. *Pediatrics*, 2010, vol. 126, no. 6, pp. 1067–1073.

7. Kupkala V.S., Meinzen-Derr J., Morrow A.L. et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J. Pediatr.*, 2011, vol. 159, no. 5, pp. 720–725.

8. Oppert M., Reinicke A., Muller C. et al. Elevations in procalcitonin but not C-reactive protein are associated with pneumonia after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*, 2002, vol. 53, pp. 167–170.

9. Patel S.J., Saiman L. Antibiotic resistance in neonatal intensive care unit pathogens: mechanisms, clinical impact, and prevention including antibiotic stewardship. *Clin. Perinatol.*, 2010, vol. 37, no. 3, pp. 547–563.

10. Sastre J. L., Solis D. P., Seradilla V. R. et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin // *BMC Pediatrics*. – 2006. – Vol. 6. – P. 1–7.
11. Schulman J., Dimand R. J., Lee H. C. et al. Neonatal intensive care unit antibiotic use // *Pediatrics*. – 2015. – Vol. 135. – № 5. – P. 826–833.
12. Sweet D. G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 Update // *Neonatology*. – 2013. – Vol. 103, № 4. – P. 353–358.
10. Sastre J.L., Solis D.P., Seradilla V.R. et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatrics*, 2006, vol. 6, pp. 1-7.
11. Schulman J., Dimand R.J., Lee H.C. et al. Neonatal intensive care unit antibiotic use. *Pediatrics*, 2015, vol. 135, no. 5, pp. 826-833.
12. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G. et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 Update. *Neonatology*, 2013, vol. 103, no. 4, pp. 353-358.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**Кудинова Гузель Амировна**

Республиканская детская клиническая больница МЗ РБ,
заведующая АРО № 2.

450173, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98.

E-mail: guzkudasheva@mail.ru

Башкирский государственный
медицинский университет,
450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

Миронов Петр Иванович

доктор медицинских наук,
профессор кафедры
детской хирургии с курсом ИДПО.
E-mail: mironovpi@mail.ru

Лутфарахманов Ильдар Ильдусович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом
ИДПО.
E-mail: orit@mail333.com

FOR CORRESPONDENCE:**Guzel A. Kudinova**

Republican Children Clinical Hospital,
Head of Anesthesiology and Intensive
Care Department no. 2.

98, Stepana Kuvykin St.,
Ufa, 450173.

E-mail: guzkudasheva@mail.ru

Bashkirsky State Medical University,
3, Lenina St., Ufa, 450000

Petr I. Mironov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Pediatric
Surgery Department with IDPO Training
E-mail: mironovpi@mail.ru

Ildar I. Lutfarakhmanov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Anesthesiology and Intensive
Care Department with IDPO Training
E-mail: orit@mail333.com