

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации»

На правах рукописи

**Белецкая
Юлия Абрамовна**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ КЛЕБСИЕЛЛЁЗНОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ
ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Иванов Дмитрий Олегович –
доктор медицинских наук,
профессор

Санкт-Петербург
2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
Актуальность научного исследования	7
Степень разработанности темы исследования.....	8
Цель исследования.....	11
Задачи исследования.....	11
Научная новизна.....	12
Теоретическая и практическая значимость исследования.....	14
Методология и методы исследования.....	17
Положения, выносимые на защиту	18
Личный вклад автора	20
Степень достоверности и апробация результатов работы.....	20
Объём и структура диссертации.....	21
Внедрение работы в практику	22
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	24
1.1 Эпидемиология и этиологическая значимость <i>Klebsiella pneumoniae</i> в неонатальном периоде	24
1.2 Патогенез клебсиеллёзной инфекции у новорожденных	25
1.2.1 Факторы вирулентности <i>K. pneumoniae</i>	25
1.2.2 Патогенез клебсиеллезного сепсиса и особенности системного воспалительного ответа	27
1.2.3 Особенности иммунного ответа у недоношенных и механизмы уклонения возбудителя	27

1.2.4 Молекулярные механизмы антибиотикорезистентности	28
1.3 Современные методы диагностики	30
1.4 Предикторы неблагоприятного исхода при генерализованной клебсиеллёзной инфекции у новорожденных	30
1.4.1 Факторы, ассоциированные с пациентом	30
1.4.2 Факторы, ассоциированные с возбудителем	35
1.4.3 Факторы, ассоциированные с лечением и ятрогенными вмешательствами	36
1.5 Современные подходы к терапии клебсиеллёзной инфекции	38
1.5.1 Проблема антибиотикорезистентности	38
1.5.2 Стратегии комбинированной терапии	38
1.5.3 Новые антибактериальные препараты и перспективы	39
1.6 Прогностические модели в неонатологии и обоснование разработки специализированной шкалы	41
1.7 Ограничения универсальных прогностических шкал и нерешенные вопросы терапии клебсиеллёзного сепсиса у недоношенных	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	45
2.1 Дизайн исследования и клиническая характеристика пациентов	45
2.2 Методы клинического обследования	46
2.3 Методы лабораторной диагностики	47
2.4 Инструментальные методы исследования	48
2.5 Определение изучаемого исхода	48
2.6 Статистические методы исследования	49

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С КЛЕБСИЕЛЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	51
3.1 Характеристика 1-й группы (ЭНМТ-1, масса тела менее 750 г).....	51
3.1.1 Характеристика пациентов с летальным исходом	57
3.2 Характеристика 2-й группы (ЭНМТ, масса тела 751–999 г)	62
3.2.1. Детальная характеристика пациентов с летальным исходом	68
3.3 Характеристика 3-й группы (ОНМТ, масса тела 1000–1500 г).....	71
3.4 Ключевые факторы, определившие высокую летальность в группе ОНМТ	81
3.5 Характеристика 4-й группы (доношенные новорожденные)	84
3.5 Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в группах	90
3.6 Анализ предикторов летального исхода.....	102
3.7 Особенности микробной колонизации у недоношенных новорожденных с клебсиеллёзной инфекцией	109
3.8 Роль задержки внутриутробного развития (ЗВУР) в течении генерализованной клебсиеллёзной инфекции у недоношенных новорожденных	112
3.9 Влияние перегоспитализации (межгоспитальных переводов) на исход клебсиеллёзной инфекции.....	115
 ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ KLEBSIELLA MORTALITY SCORE (KMS) И МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ РИСКА ЛЕТАЛЬНОСТИ.....	118
4.1 Введение.....	118
4.2 Разработка прогностической шкалы Klebsiella Mortality Score (KMS).....	118

4.2.1	<i>Отбор переменных-кандидатов</i>	118
4.2.2	<i>Построение многомерной модели и присвоение баллов</i>	119
4.2.3	<i>Окончательный вид шкалы KMS</i>	120
4.3	Валидация шкалы KMS	120
4.3.1	<i>ROC-анализ и определение пороговых значений</i>	120
4.3.2	<i>Внутренняя валидация (бутстреп-метод)</i>	121
4.3.3	<i>Прогностическая ценность KMS в исследуемых группах</i>	121
4.4	Многофакторный анализ риска летального исхода	122
4.4.1	<i>Роль своевременной комбинированной терапии в исходе клебсиеллёзной инфекции</i>	123
4.5	Клинический пример применения шкалы Klebsiella Mortality Score (KMS) с летальным исходом.....	126
4.6	Клинический пример применения шкалы Klebsiella Mortality Score (KMS) у пациента с благоприятным исходом	129

ГЛАВА 5. ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С КЛЕБСИЕЛЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ..... 134

5.1	Факторы, определяющие исход клебсиеллёзной инфекции у новорожденных	134
5.2	Клиническое значение шкалы Klebsiella Mortality Score (KMS) для стратификации риска и выбора терапевтической тактики	135
5.3	Дифференцированный подход к антибактериальной терапии в зависимости от группы риска и наличия карбапенем-резистентности.....	137
5.4	Роль нутритивной поддержки и минимизации ятрогенных факторов риска	138

5.5 Алгоритм ведения новорожденных с подозрением на клебсиеллёзную инфекцию	139
5.6 Ограничения исследования и перспективы дальнейших исследований...	141
ОБСУЖДЕНИЕ	144
ВЫВОДЫ	148
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	153
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Новорожденные дети, и в особенности недоношенные с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ), представляют группу наивысшего риска развития инфекционных осложнений. Это обусловлено морфофункциональной незрелостью всех органов и систем, несовершенством иммунного ответа, а также необходимостью проведения длительных и многочисленных инвазивных процедур в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [17, 51, 55, 76]. Нозокомиальные инфекции, и прежде всего сепсис, остаются ведущей причиной смертности в этой когорте пациентов, что делает проблему их профилактики и лечения одной из ключевых в современной неонатологии [1, 9, 15, 41, 77, 100].

Среди возбудителей нозокомиальных инфекций особое место занимает *Klebsiella pneumoniae*. Данный микроорганизм является доминирующим этиологическим агентом позднего неонатального сепсиса у глубоко недоношенных детей, ассоциированным с крайне высокой летальностью, достигающей, по данным различных авторов, 28,6–50%, а при развитии септического шока – 70% [2, 21, 27, 71]. Ситуация усугубляется глобальным распространением антибиотикорезистентных штаммов. Согласно данным системы GLASS (ВОЗ, 2024), доля карбапенем-резистентных *K. pneumoniae* (CRKP) в отделениях реанимации новорожденных в Российской Федерации достигает 60%, а в отдельных регионах колеблется от 40% до 80% [2, 6, 11, 28, 78]. Появление панрезистентных изолятов, продуцирующих металло- β -лактамазу NDM, делает терапию крайне сложной и значительно повышает риск летального исхода [2, 27, 49].

В этих условиях критическое значение приобретает своевременность назначения адекватной антибактериальной терапии: доказано, что задержка более

48 часов многократно увеличивает риск смерти[2, 38, 54]. Однако существующие универсальные прогностические шкалы (SNAPPE-II, CRIB, NEOMOD) не учитывают ни этиологический фактор, ни специфические свойства возбудителя (в первую очередь, карбапенем-резистентность), ни такие жизнеугрожающие осложнения, как некротизирующий энтероколит (НЭК) III стадии и тяжелая тромбоцитопения, которые являются мощными независимыми предикторами неблагоприятного исхода при клебсиеллезной инфекции[22, 47, 59, 81, 115]. Отсутствие специализированных инструментов стратификации риска и четких клиничко-лабораторных критериев ранней диагностики фатального течения инфекции именно у недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ определяет несомненную актуальность настоящего исследования, целью которого является снижение летальности за счет разработки и внедрения дифференцированного клиничко-диагностического алгоритма, основанного на прогностической шкале *Klebsiella Mortality Score*.

Степень разработанности темы исследования

Проблема нозокомиальных инфекций у недоношенных новорожденных находится в центре внимания современной неонатологии. Многочисленные исследования подтверждают, что именно инфекционные осложнения, и в особенности сепсис, вносят определяющий вклад в структуру летальности и инвалидизации детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела [1, 41, 77]. Риск развития инфекции тесно связан с длительностью госпитализации, необходимостью инвазивных вмешательств и особенностями формирующегося микробиома [2, 5, 15, 16, 100].

Этиологическая значимость *Klebsiella pneumoniae* неоднократно подтверждалась в исследованиях последних лет. Показано, что *K. pneumoniae* занимает лидирующие позиции среди грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТН, выступая основным этиологическим

агентом позднего неонатального сепсиса и нозокомиальной пневмонии у глубоко недоношенных детей [12, 13, 15, 58, 95, 100]. При этом генерализованные формы клебсиеллезной инфекции характеризуются высокой летальностью, достигающей 30–50% [2, 27, 71].

Особую озабоченность вызывает стремительное распространение антибиотикорезистентных штаммов. Помимо широко распространенных β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), встречающихся у 30–50% изолятов, глобальную угрозу представляют карбапенем-резистентные *K. pneumoniae* (CRKP) [26, 28, 40]. В Российской Федерации, согласно данным многоцентровых исследований, доля CRKP в неонатальных реанимациях может достигать 60%, а в некоторых регионах – 80% [6, 11]. Молекулярно-генетические исследования выявляют циркуляцию генов карбапенемаз (KPC, NDM, OXA-48), причем штаммы, продуцирующие NDM, часто обладают панрезистентностью и ассоциированы с наиболее высокими показателями летальности [2, 12, 27, 49, 60].

Анализ факторов риска неблагоприятного исхода при клебсиеллезной инфекции у недоношенных позволил выделить несколько групп предикторов.

Факторы, связанные с возбудителем. Ключевым из них является антибиотикорезистентность. Доказано, что летальность при инфицировании CRKP в 3,1–4,8 раза выше, чем при инфекциях, вызванных чувствительными штаммами [27, 49, 71]. Важную роль играют также факторы вирулентности: гипермукоидная капсула (характерная для гипервирулентных вариантов hvKp), способность к образованию биопленок, наличие сидерофоров и систем секреции, обеспечивающих уклонение от иммунного ответа и персистенцию в организме [24, 25, 68, 89, 98].

Факторы, связанные с пациентом. Исход инфекции во многом определяется степенью морфофункциональной незрелости. Иммунная система глубоко недоношенного ребенка характеризуется дефицитом гуморальных и клеточных факторов защиты, снижением фагоцитарной активности и дисбалансом цитокинового ответа [51, 55, 104]. Среди клинико-лабораторных маркеров наибольшее прогностическое значение имеют тяжелая

тромбоцитопения ($<50 \times 10^9/\text{л}$), лейкопения и высокий уровень С-реактивного белка [69, 115, 118]. Особое место занимает некротизирующий энтероколит (НЭК), особенно III стадии, который является независимым предиктором летальности, а при сочетании с CRKP-инфекцией многократно увеличивает риск смерти [59, 81, 88].

Факторы, связанные с лечением и ятрогенными вмешательствами. Длительное полное парентеральное питание (ППП) более 14 суток, наличие центральных венозных катетеров, продленная ИВЛ, а также ошибки в выборе стартовой антибактериальной терапии (позднее начало адекватного режима, нерациональное использование антибиотиков) признаны управляемыми факторами риска, коррекция которых может улучшить исходы [2, 38, 53, 54, 73, 100].

Существующие прогностические модели. Для оценки тяжести состояния и прогноза у новорожденных широко применяются универсальные шкалы – CRIB, SNAPPE-II, NEOMOD [22, 47]. Однако они разработаны для общей популяции и не учитывают этиологию инфекции. Их прогностическая ценность в отношении клебсиеллезной инфекции ограничена, поскольку они не включают такие ключевые параметры, как антибиотикорезистентность возбудителя, наличие НЭК III стадии и тяжелой тромбоцитопении [31].

Нерешенные вопросы. Несмотря на обилие данных о факторах риска, до настоящего времени отсутствует специализированный инструмент, позволяющий интегрировать эти факторы и количественно оценить индивидуальный риск летального исхода при генерализованной клебсиеллезной инфекции именно у недоношенных новорожденных. Не определены четкие пороговые значения лабораторных маркеров, ассоциированные с фатальным исходом в различных весовых группах. Остается недостаточно изученной роль своевременности комбинированной терапии (меропенем+полимиксин В) и не разработаны алгоритмы ее назначения на основе стратификации риска. Совокупность этих пробелов обосновывает необходимость проведения настоящего исследования,

направленного на создание и валидацию прогностической шкалы Klebsiella Mortality Score (KMS) и оптимизацию тактики ведения пациентов.

Цель исследования

Снижение летальности новорождённых детей с генерализованной клебсиеллезной инфекцией путем клинико-лабораторного мониторинга, разработки прогностической шкалы и совершенствования терапевтической тактики

Задачи исследования

1. Изучить и проанализировать клинико-лабораторные особенности генерализованной клебсиеллезной инфекции у новорожденных в зависимости от сроков гестации
2. Провести сравнительный анализ эффективности различных режимов стартовой антибактериальной терапии и влияния длительности полного парентерального питания на исходы заболевания у новорожденных с генерализованной клебсиеллезной
3. Выявить и количественно оценить предикторы летального исхода при генерализованной клебсиеллезной инфекции у новорожденных различного гестационного возраста
4. Разработать и валидировать прогностическую модель Klebsiella Mortality Score для оценки риска летального исхода у недоношенных новорожденных с генерализованной клебсиеллезной инфекцией на основе выявленных предикторов летальности

Научная новизна

1. Впервые установлены принципиальные патогенетические различия течения генерализованной клебсиеллёзной инфекции у новорожденных в зависимости от гестационной зрелости. Доказано, что у глубоко недоношенных детей (группы ЭНМТ-1, ЭНМТ-2, ОНМТ) инфекция реализуется как поздний нозокомиальный сепсис, патогенетически связанный с длительным парентеральным питанием и циркуляцией карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* (CRKP), тогда как у доношенных она является преимущественно осложнением хирургической патологии с сохраненной чувствительностью возбудителя и отсутствием летальных исходов. Это обосновывает необходимость дифференцированных патогенетических моделей и подходов к ведению для данных популяций.
2. Впервые выявлены, ранжированы и количественно оценены независимые предикторы летального исхода при клебсиеллёзной инфекции у недоношенных новорожденных с различной массой тела. Методами многофакторного анализа доказано, что наибольший вклад в повышение риска летальности вносят:
 - выделение карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* (CRKP);
 - развитие некротизирующего энтероколита (НЭК) III стадии;
 - тяжелая тромбоцитопения (менее $30-50 \times 10^9/\text{л}$);
 - длительность полного парентерального питания (ППП) более 14 суток (установлено, что длительность ППП более 14 суток является мощнейшим независимым управляемым фактором риска (AOR=42,6; $p = 0,010$); сочетание CRKP, НЭК III и тяжелой тромбоцитопении при отсутствии своевременной адекватной терапии ассоциировано со 100% летальностью).

3. Научно обоснована и впервые валидизирована оригинальная прогностическая шкала *Klebsiella Mortality Score* (KMS) – первый специализированный инструмент для стратификации риска летального исхода при генерализованной клебсиеллезной инфекции у недоношенных новорожденных. В отличие от универсальных шкал (SNAPPE-II, NEOMOD), KMS интегрирует ключевые патоген-специфические (CRKP), осложнение-специфические (НЭК III, тяжелая тромбоцитопения) и ятрогенные (длительное ППП) факторы. Доказана высокая прогностическая точность шкалы у детей с ЭНМТ и ОНМТ: площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,92 (95% ДИ 0,87–0,97). При пороговом значении ≥ 6 баллов чувствительность метода составляет 94%, специфичность – 89%. Показано, что у доношенных новорожденных применение шкалы ограничено в связи с отсутствием летальных исходов в данной группе, что подтверждает ведущую роль морфофункциональной незрелости в неблагоприятном прогнозе.
4. Впервые доказана критическая роль своевременности начала комбинированной антибактериальной терапии (Меропенем + Полимиксин В) как независимого протективного фактора при CRKP-инфекции у недоношенных. Установлено, что задержка назначения данной комбинации более чем на 48 часов от момента первого высева *K. pneumoniae* ассоциирована со 100% летальностью (14 из 14 пациентов), тогда как своевременное начало терапии (в пределах 48 часов) позволило достичь выздоровления всех 77 пациентов ($p < 0,001$). Это обосновывает необходимость максимально раннего старта резервной комбинированной терапии у данной категории больных еще до получения результатов антибиотикограммы и позволяет рассматривать данную схему как стандарт эмпирической терапии в условиях высокой распространенности карбапенем-резистентности.
5. Выявлена стадийность микробной колонизации у недоношенных детей, длительно находящихся в ОРИТН: коагулазонегативные стафилококки

(3–4 недели жизни) → неферментирующие грамотрицательные бактерии (5 недель) → *K. pneumoniae* (7–8 недель). Установлено, что *K. pneumoniae* выступает в роли позднего нозокомиального патогена, колонизация которым коррелирует с клиническим ухудшением и развитием инвазивных форм инфекции, что обосновывает необходимость настороженности в отношении позднего неонатального сепсиса и раннего начала целенаправленной терапии.

6. Разработана концепция дифференцированного подхода к ведению новорожденных с клебсиеллезной инфекцией, базирующаяся на выявленных различиях в механизмах развития и факторах риска у недоношенных и доношенных детей. Предложенный клинический алгоритм, включающий стратификацию риска по шкале KMS, дифференцированный выбор антибактериальной терапии (комбинированная терапия резерва при $KMS \geq 6$) и активную стратегию минимизации ятрогенных факторов (сокращение длительности ППП, контроль катетер-ассоциированных инфекций), служит теоретической и практической основой для улучшения исходов лечения в наиболее уязвимой популяции пациентов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс и клиническую практику, что обеспечивает следующие теоретические и практические результаты.

Теоретическая значимость

- 1. Систематизация знаний о патогенезе.** Работа формирует новое теоретическое представление о генерализованной клебсиеллезной инфекции у новорожденных не как о единой нозологии, а как о двух принципиально

разных патологических процессах в зависимости от гестационной зрелости. Это обосновывает необходимость дифференцированных теоретических моделей для разработки протоколов ведения глубоко недоношенных и доношенных пациентов.

- 2. Развитие прогностического моделирования.** Создание и валидация специализированной шкалы *Klebsiella Mortality Score* вносит вклад в теорию прогнозирования исхода инфекционных заболеваний у новорожденных, демонстрируя превосходство целевых шкал над универсальными и доказывая ключевую роль резистентности возбудителя и специфических маркеров воспаления (экстремальная незрелость, тяжелая тромбоцитопения, некротизирующий энтероколит) в алгоритмах оценки риска.

Практическая значимость реализуется по трем основным направлениям.

- 1. Внедрение в клиническую практику шкалы KMS для ранней диагностики и стратификации риска.**
 - *Ранняя идентификация группы максимального риска.* Использование шкалы KMS позволяет выявлять пациентов с вероятностью летального исхода >85% уже на этапе постановки диагноза, что ранее не представлялось возможным при использовании только общих шкал.
 - *Повышение точности прогноза.* Интеграция KMS в клинический протокол в дополнение к общепринятым шкалам SNAPPE-II и NEOMOD повышает точность прогнозирования летальности на 15–20%, минимизируя как ложный оптимизм, так и необоснованный пессимизм в оценке состояния.
 - *Конкретный клинический результат.* Ранняя стратификация риска с помощью KMS и последующее предиктивное назначение терапии в группе умеренного и высокого риска ($KMS \geq 5$) позволили снизить летальность в данной когорте на 20–25% за счёт сокращения времени до начала адекватной терапии на 24–48 часов.

2. Оптимизация тактики антибактериальной терапии (АБТ) на основе стратификации риска и патогенетических особенностей.

- *Дифференцированный алгоритм выбора стартовой АБТ.* На основе баллов KMS разработан и внедрён четкий алгоритм:

При $KMS < 5$ (низкий риск) рекомендовано использование карбапенемов в монотерапии. Это позволяет избежать неоправданного применения токсичных резервных антибиотиков (Полимиксин В) у пациентов с относительно низким риском, снижая частоту побочных эффектов и селекцию резистентности.

При $KMS \geq 6$ (умеренный и высокий риск) показано незамедлительное назначение комбинации Меропенем + Полимиксин В. Данная тактика, направленная на эрадикацию карбапенем-резистентных штаммов (CRKP), статистически значимо снижает летальность при CRKP-инфекциях на 25–30%.

Дифференциация подходов для разных популяций. Практически реализованы выявленные патогенетические различия:

для глубоко недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела алгоритм делает акцент на максимально раннем превентивном назначении комбинированной терапии резерва при высоком балле KMS, а также на оптимизации нутритивной поддержки для сокращения сроков парентерального питания.

для доношенных новорожденных приоритет в алгоритме отдаётся хирургической санации очага инфекции с использованием стандартных схем АБТ, что оптимизирует ресурсы и снижает лекарственную нагрузку.

3. Формирование комплексной клинко-диагностической модели ведения пациентов.

Создание этапного алгоритма действий. Разработана и внедрена последовательная модель, включающая: 1) раннюю диагностику на основе комплекса досимптомных маркеров (тромбоцитопения, СРБ, нейтропения); 2) стратификацию риска по шкале KMS; 3) дифференцированную терапию.

Профилактика тяжелых осложнений. Использование выявленного диагностического комплекса позволяет идентифицировать пациентов, угрожаемых по развитию сепсиса и НЭК III стадии, еще до клинической манифестации, обеспечивая возможность упреждающих лечебных и организационных мероприятий.

Повышение эффективности работы ОРИТН. Внедрение алгоритма стандартизирует действия медицинского персонала, минимизирует субъективизм в принятии решений о начале резервной терапии, способствуя рациональному использованию дорогостоящих антибиотиков и оптимизации коечного фонда.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в рамках проспективного сравнительного исследования с применением принципов доказательной медицины. В исследование включено 123 новорожденных, в том числе недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, с верифицированной генерализованной клебсиеллезной инфекцией.

Дизайн исследования

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (протокол № 56/01 от 25.06.2025).

Комплекс методов исследования

Для решения поставленных задач применялся многоуровневый диагностический подход:

- **клинико-anamнестический** – анализ перинатальных факторов риска, динамики состояния;
- **лабораторный** – гематологические, биохимические, бактериологические исследования;

- **инструментальный** – рентгенологические, ультразвуковые, доплерометрические методы;
- **статистический** – методы описательной и аналитической статистики.

Специальные методики

В работе разработана и внедрена предиктивная модель Klebsiella Mortality Score (KMS) для стратификации риска летальности на основе интегральной оценки:

- степени недоношенности (с градацией по массе тела при рождении);
- степени тромбоцитопении;
- тяжести некротизирующего энтероколита;
- уровня антибиотикорезистентности возбудителя.

Статистический анализ

Обработка данных проводилась с использованием программных пакетов Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0 и IBM SPSS Statistics 26. Применялись методы параметрической и непараметрической статистики с оценкой достоверности различий ($p < 0,05$).

Критерии включения

Недоношенные дети, родившиеся в сроке гестации 23–30 недель включительно, и доношенные дети (группа сравнения), которые были госпитализированы в ОРИТ.

Критерии невключения

Дети с критическими врожденными пороками сердца, несовместимыми с жизнью или требующими неотложного кардиохирургического вмешательства до стабилизации инфекционного процесса.

Положения, выносимые на защиту

1. Клиническое течение и прогноз клебсиеллёзной инфекции у новорожденных определяются гестационной зрелостью. У глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела

заболевание реализуется как тяжёлый поздний нозокомиальный сепсис, связанный с длительной госпитализацией и инвазивными вмешательствами; антенатальные факторы (инфекционная патология матери) создают фон морфофункциональной незрелости. У доношенных новорожденных инфекция развивается преимущественно как осложнение хирургической патологии (в том числе при вертикальной передаче в раннем неонатальном периоде) и характеризуется благоприятным прогнозом, что обосновывает дифференцированные подходы к ведению.

2. Длительное (>14 суток) полное парентеральное питание (ППП) является ключевым управляемым фактором риска генерализованной клебсиеллёзной инфекции у недоношенных с ЭНМТ/ОНМТ. Его патогенное действие реализуется через триаду механизмов: риск катетер-ассоциированной септицемии (часто ESBL-/карбапенем-резистентными штаммами *K. pneumoniae*), развитие холестаза (PNAC), подавляющего кишечный иммунитет, и индукцию метаболических нарушений с оксидативным стрессом. На этой основе определён и количественно обоснован критический профилактический лимит ППП (<14 суток). Соблюдение этого порога снижает летальность от данной инфекции в 2,8–4,2 раза, трансформируя ранний переход на энтеральное питание в фундаментальный элемент инфекционного контроля.
3. Ранжированы и количественно оценены независимые предикторы летального исхода при клебсиеллёзной инфекции у недоношенных новорожденных в подгруппах с экстремально низкой (500–750 г, 751–999 г) и очень низкой (1000–1500 г) массой тела. Наибольший вклад в прогноз вносят: выделение карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* (CRKP), тяжёлая тромбоцитопения ($<30 \times 10^9/\text{л}$), развитие некротизирующего энтероколита III стадии и гестационный возраст менее 28 недель. Установлено, что сочетание CRKP-инфекции, НЭК III стадии и тяжёлой тромбоцитопении у детей с ЭНМТ (500–1000 г) при отсутствии

своевременной комбинированной антибактериальной терапии ассоциировано с летальностью, достигающей 100%.

4. Шкала *Klebsiella Mortality Score*, интегрирующая клинико-лабораторные параметры, срок гестации и нутритивный статус, является высокочувствительным (94%) и специфичным (89%) инструментом для стратификации риска летального исхода у недоношенных с ЭНМТ/ОНМТ, что обосновывает её использование для решения о ранней эскалации антимикробной терапии. Прогностическая ценность шкалы для доношенных новорожденных является ограниченной.

Личный вклад автора

Исследование выполнено автором лично: самостоятельно разработан план исследования, сформулированы его цель и задачи; осуществлён сбор и систематизация клинического материала; проведена статистическая обработка данных, разработаны и валидированы прогностические модели; выполнен анализ и интерпретация полученных результатов; подготовлены рукописи диссертации, автореферата и научных публикаций по теме работы.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Основные научные положения, выводы и рекомендации, полученные в результате проведённого исследования, соответствуют поставленным задачам и обладают высокой степенью достоверности. Это обусловлено репрезентативностью включённых в исследование групп пациентов, применением современных методологических подходов и корректных высокоточных методик статистического анализа, соответствующих мировым требованиям,

с последующей интерпретацией, полученных результатов и их сопоставлением с данными научной литературы.

В основу диссертационного исследования положен анализ 122 научных публикаций по теме исследования, а также результатов собственного клинического исследования, в ходе которого были проанализированы исходы течения клебсиеллезной инфекции у 123 новорожденных детей, в том числе недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ. Сформированные на начальном этапе исследования клинические группы по всем изучаемым параметрам были статистически корректны и сопоставимы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях Ученого Совета и проблемной комиссии (11.06.2025, протокол № 9) ФБГОУ ВО СПбГПМУ» Минздрава России, на Втором гомельском международном конгрессе «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология», 12–13 сентября 2024 г., на IX национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», 22–23 мая 2025 г., на ежегодной XXIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Педиатрия и неонатология двух столиц», 16–17 октября 2025 г., с докладом: «Нутритивный статус как предиктор исходов клебсиеллезной генерализованной инфекции у недоношенных детей», на XXIV конгрессе Вельтищева «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», 22–24 октября 2025 г., доклад на тему: «Клинико-лабораторные критерии диагностики, лечения и прогнозирования клебсиеллезной генерализованной инфекции у новорожденных», и на IX Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь», 25–26 ноября 2025 г.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех

глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 122 источника, в том числе 104 иностранных. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 22 рисунками.

Внедрение работы в практику

Практические рекомендации, основанные на результатах диссертационного исследования, внедрены в повседневную работу неонатального отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии Перинатального центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. В частности, в клиническую практику внедрены:

- шкала Klebsiella Mortality Score для оценки риска летального исхода при генерализованной клебсиеллезной инфекции у недоношенных новорожденных;
- алгоритм выбора эмпирической и целенаправленной антибактериальной терапии в зависимости от балла KMS и наличия карбапенем-резистентности;
- методические подходы к минимизации длительности полного парентерального питания как управляемого фактора риска.

Использование разработанных алгоритмов позволило стандартизировать тактику ведения пациентов с клебсиеллезной инфекцией, сократить время назначения адекватной терапии и улучшить исходы лечения в данной когорте.

Материалы диссертации широко используются в учебном процессе кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО. Основные положения работы включены в лекционные курсы, программы семинарских занятий и учебно-методические пособия для ординаторов, аспирантов и врачей, проходящих повышение квалификации по специальности

«Неонатология». Особое внимание в образовательном процессе уделяется вопросам прогнозирования течения инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, и современным подходам к комбинированной антибактериальной терапии.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и этиологическая значимость *Klebsiella pneumoniae* в неонатальном периоде

Накопленные к настоящему времени эпидемиологические данные однозначно свидетельствуют о ведущей роли *Klebsiella pneumoniae* в структуре заболеваемости и смертности новорожденных, находящихся в критическом состоянии. Согласно результатам многоцентровых исследований, в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) *K. pneumoniae* устойчиво занимает второе место среди грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций, уступая по частоте выделения лишь *Escherichia coli* [12, 15]. При этом у глубоко недоношенных детей, характеризующихся длительной госпитализацией и множественными инвазивными вмешательствами, данный микроорганизм нередко становится доминантным представителем госпитальной микробиоты [13, 95, 100].

Анализ литературных источников показывает, что частота инвазивных форм клебсиеллёзной инфекции имеет обратную корреляцию с гестационным возрастом. У детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) *K. pneumoniae* выступает основным этиологическим агентом позднего неонатального сепсиса и нозокомиальной пневмонии, при этом летальность при генерализованных формах, по данным различных авторов, варьирует от 28,6% до 50%, достигая 70% при развитии септического шока [2, 21, 27, 71, 95].

Особое место в современной литературе занимает проблема антибиотикорезистентности. Согласно глобальному мониторингу резистентности ВОЗ (GLASS, 2024), распространение карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* (CRKP) приобрело характер пандемии. В Российской Федерации, по данным многоцентровых исследований (2019–2023), доля CRKP в неонатальных реанимационных отделениях варьирует от 40% до 80% в зависимости от

федерального округа и типа стационара, в среднем достигая 60% [6, 11]. Сходные тенденции зафиксированы в странах Юго-Восточной Азии и Латинской Америки, где распространенность CRKP среди новорожденных может достигать 74% [49, 78].

В структуре карбапенем-резистентности преобладают штаммы, продуцирующие карбапенемазы классов А (KPC), В (NDM, VIM) и D (OXA-48) [26, 28, 40, 78]. Наибольшую тревогу вызывает появление и быстрое распространение изолятов, продуцирующих металло- β -лактамазу New Delhi (NDM). Данные штаммы характеризуются панрезистентностью к большинству доступных антибактериальных препаратов и, по данным мета-анализов, ассоциированы с наиболее высокими показателями летальности в неонатальной популяции [2, 12, 27, 60]. Дополнительным фактором, осложняющим эпидемиологическую ситуацию, является возможность вертикальной передачи карбапенемаз-продуцирующей энтеробактерий от колонизированной матери ребенку, что подтверждается исследованиями последних лет [102].

Таким образом, анализ литературы свидетельствует, что *K. pneumoniae*, и, прежде всего, ее карбапенем-резистентные варианты, представляет собой доминирующий и наиболее опасный патоген в современных ОРПН, определяющий высокую летальность среди недоношенных новорожденных. Это диктует необходимость углубленного изучения не только эпидемиологии, но и патогенетических механизмов развития инфекции, а также поиска новых прогностических и терапевтических подходов, что и будет рассмотрено в следующих разделах.

1.2 Патогенез клебсиеллёзной инфекции у новорожденных

1.2.1 Факторы вирулентности K. pneumoniae

Патогенный потенциал *K. pneumoniae* обусловлен широким спектром факторов вирулентности, определяющих ее способность к колонизации, адгезии,

инвазии и уклонению от иммунного ответа [24, 89]. Ключевыми структурными компонентами являются капсульный полисахарид (К-антиген), защищающий бактерию от фагоцитоза и действия комплемента, и липополисахарид (LPS, О-антиген), представляющий собой мощный эндотоксин, который запускает каскад провоспалительных реакций при связывании с TLR4-рецепторами макрофагов [24, 31, 62, 89, 98]. Среди более чем 78 серотипов капсульного полисахарида особое значение имеют серотипы K1 и K2, которые ассоциированы с гипервирулентными штаммами (hvKp). Эти штаммы способны вызывать тяжелые внебольничные инфекции даже у иммунокомпетентных лиц, а у новорожденных они приводят к молниеносному сепсису и метастатическим очагам (менингит, абсцессы печени) [31, 98]. Продукция гипермукоидной капсулы регулируется генами *gmpA/A2*, которые часто локализованы на плаزمиде и могут передаваться между штаммами [114].

Факторы адгезии и инвазии, такие как фимбрии 1 и 3 типов, обеспечивают прикрепление к эпителию респираторного и желудочно-кишечного тракта, а также к абиотическим поверхностям (катетерам, эндотрахеальным трубкам) [38, 89]. Система секреции III типа (T3SS) способствует прямому переносу эффекторных белков в клетки хозяина, нарушая их функции [89, 98], а сидерофоры (энтеробактин, иерсиниабактин, сальмохелин) конкурируют с белками хозяина за ионы железа, обеспечивая выживание бактерии в условиях его дефицита [64, 89].

Особое значение имеет способность *K. pneumoniae* к образованию биопленок на поверхности катетеров и эндотрахеальных трубок, что многократно повышает устойчивость возбудителя к антибиотикам и факторам иммунной защиты, затрудняя эрадикацию и способствуя персистенции инфекции [25, 68]. Исследования показывают, что неонатальные изоляты обладают повышенной способностью к биопленкообразованию за счет активации регуляторной системы *rcsB*, что затрудняет эрадикацию возбудителя с поверхностей катетеров и эндотрахеальных трубок [114]. Биопленки также служат резервуаром генов резистентности, способствуя их горизонтальному переносу [68].

1.2.2 Патогенез клебсиеллезного сепсиса и особенности системного воспалительного ответа

Переход от локальной инфекции к сепсису происходит при массивном поступлении в кровоток липополисахарида *K. pneumoniae*, который, связываясь с TLR4 на клетках врожденного иммунитета, запускает каскадный выброс провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6), формируя синдром системного воспалительного ответа (ССВО) [24, 77, 89]. Неконтролируемое течение ССВО ведет к повреждению эндотелия, нарушению микроциркуляции, коагулопатии и, в конечном итоге, к полиорганной дисфункции и септическому шоку [8, 77, 108].

1.2.3 Особенности иммунного ответа у недоношенных и механизмы уклонения возбудителя

Иммунная система глубоко недоношенного ребенка характеризуется физиологическим дефицитом всех звеньев защиты. Концентрация материнского IgG составляет лишь 30–40% от уровня доношенных новорожденных, а секреторный IgA в слизистых оболочках практически отсутствует [51, 55]. Фагоцитарная активность нейтрофилов снижена, нарушен хемотаксис, наблюдается дисбаланс цитокинового ответа со склонностью к гиперпродукции IL-6 и IL-10 и недостаточной продукции интерферона- γ , что угнетает Th1-опосредованный клеточный иммунный ответ, необходимый для эффективной активации фагоцитоза и элиминации бактериальных патогенов [51, 55, 104]. Иммунная система недоношенного ребенка характеризуется не только количественным дефицитом иммунных клеток, но и качественными нарушениями. Экспрессия TLR4 на моноцитах снижена, что приводит к запоздалой и неадекватной продукции провоспалительных цитокинов в ответ на LPS [55]. Одновременно наблюдается гиперпродукция IL-10, что способствует

формированию иммунопаралича [51]. Важную роль играет также дефицит белков системы комплемента (С3, С5), что нарушает опсонизацию и фагоцитоз [104].

K. pneumoniae не только пассивно существует на фоне иммунодефицита, но и активно подавляет иммунный ответ хозяина [62]. Капсула блокирует активацию комплемента и фагоцитоз, сидерофор иерсиниабактин связывает и инактивирует антимикробный белок липокалин-2 [64], а белок SARM1 хозяина «захватывается» бактерией для подавления интерферонового ответа [63]. Модификации пептидогликана обеспечивают резистентность к лизоциму, а биопленки создают физический барьер от иммунных клеток. Гипервирулентные штаммы (hvKp) обладают наиболее выраженными механизмами уклонения [98].

Этот комплекс активных и пассивных механизмов приводит к парадоксальному сочетанию системного гипервоспаления и функционального иммунного паралича, что лежит в основе молниеносного течения инфекции у недоношенных [7, 71]. Клинико-лабораторными коррелятами этого служат значительное повышение С-реактивного белка и прокальцитонина, однако для глубоко недоношенных, в отличие от доношенных, характерна парадоксальная склонность к лейкопении, а не к лейкоцитозу [51, 55, 69, 71, 87]. Иммунный сбой запускает каскад вторичных патологических процессов: активацию тромбоцитов, развитие коагулопатии вплоть до ДВС-синдрома [57, 120] и, как следствие, масштабное полиорганное повреждение [8, 71]. Особенно неблагоприятно протекает инфекция при развитии НЭК, когда дефицит местного иммунитета (включая секреторный IgA) на фоне повреждения кишечного барьера ведет к массивной бактериальной транслокации, усугубляя ССВО и многократно повышая летальность [8, 24, 55, 89].

1.2.4 Молекулярные механизмы антибиотикорезистентности

Резистентность *K. pneumoniae* к β -лактамам обусловлена продукцией различных классов β -лактамаз. Наиболее распространены

β -лактамазы расширенного спектра (ESBL) семейства CTX-M, которые гидролизуют цефалоспорины III–IV поколения и встречаются у 30–50% клинических изолятов [26, 40]. Однако главную угрозу представляют карбапенемазы – ферменты, инактивирующие карбапенемы. Среди них выделяют три основных класса: сериновые карбапенемазы класса А (KPC), металло- β -лактамазы класса В (NDM, VIM, IMP) и карбапенемазы класса D (OXA-48) [28, 78]. Штаммы, продуцирующие NDM, часто обладают дополнительными механизмами резистентности (например, модификация рибосом за счет метилтрансфераз 16S рРНК), что делает их панрезистентными [12, 60]. Распространение генов карбапенемаз происходит преимущественно за счет плазмид, что обеспечивает быструю горизонтальную передачу резистентности [39].

Резистентность к фторхинолонам, хотя эти препараты редко являются препаратами первого выбора у новорождённых, служит важным индикатором множественной лекарственной устойчивости (MDR) у *Klebsiella pneumoniae* [71]. Это связано с тем, что гены, обуславливающие устойчивость к фторхинолонам (мутации в генах гиразы и топоизомеразы, а также плазмид-опосредованные детерминанты, такие как *qnr*, *aac(6)-Ib-cr*), часто локализованы на мобильных генетических элементах (плазмидах, транспозонах), которые также несут гены резистентности к другим классам антибиотиков, в первую очередь к β -лактамам (включая гены ESBL и карбапенемаз). Таким образом, выделение фторхинолон-резистентного изолята *K. pneumoniae* с высокой вероятностью указывает на наличие у него и других механизмов устойчивости, что ограничивает терапевтические опции и требует применения антибиотиков резерва. В связи с этим фторхинолонрезистентность может рассматриваться как эпидемиологический маркер для мониторинга распространения MDR-клонов в стационаре [60].

1.3 Современные методы диагностики

Диагностика инвазивных форм клебсиеллёзной инфекции традиционно основывается на выделении возбудителя из стерильных в норме биологических жидкостей (крови, ликвора) с последующим определением его чувствительности к антимикробным препаратам [1, 18, 54]. Недостатком этого «золотого стандарта» является длительность получения результата (48–72 часа). Современная диагностика дополняется высокотехнологичными методами, позволяющими ускорить идентификацию возбудителя и детекцию механизмов резистентности. ПЦР в реальном времени дает возможность в течение нескольких часов выявить ключевые гены резистентности к карбапенемам (*blaKPC*, *blaNDM*, *blaOXA-48*) [36, 78, 82]. Масс-спектрометрия (MALDI-TOF MS) обеспечивает быструю и точную идентификацию микроорганизма до вида [82]. Полногеномное секвенирование (NGS) применяется для углубленного эпидемиологического анализа, типирования штаммов и выявления полного спектра генов резистентности и вирулентности при вспышках нозокомиальных инфекций [5, 21, 83].

1.4 Предикторы неблагоприятного исхода при генерализованной клебсиеллёзной инфекции у новорожденных

Анализ литературы позволяет выделить ряд факторов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом при неонатальном сепсисе вообще и при клебсиеллёзной инфекции в частности. Эти факторы можно разделить на три основные группы: связанные с пациентом, связанные с возбудителем и связанные с лечебными вмешательствами.

1.4.1 Факторы, ассоциированные с пациентом

Экстремальная незрелость (гестационный возраст менее 28 недель) является независимым фактором риска неонатальной смертности, внося значительный

вклад в структуру летальности [41, 85, 107]. При сочетании с инфекцией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, риск неблагоприятного исхода возрастает, что обусловлено комплексом патофизиологических факторов на фоне общей незрелости [7, 75].

В структуре летальных исходов у детей с ЭНМТ преобладают осложнения, связанные с незрелостью респираторной и нервной систем. Риск развития респираторного дистресс-синдрома и бронхолегочной дисплазии, занимающих ведущее место среди легочных осложнений, находится в обратной пропорциональной зависимости от гестационного возраста: чем меньше срок гестации, тем выше вероятность их возникновения и тяжелого течения [107]. Со стороны центральной нервной системы ключевую прогностическую роль играют внутрижелудочковые кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция, которые не только ассоциированы с высокой летальностью, но и определяют неблагоприятные неврологические исходы в дальнейшем [85]. Инфекционные осложнения, такие как НЭК III стадии, ассоциируются с высокой летальностью [59, 88]. При сепсисе, в том числе клебсиеллезной этиологии, высок риск развития полиорганной дисфункции, значительно ухудшающей прогноз [7, 13]. Однако в современной литературе патогенез данных состояний у недоношенных детей нередко рассматривается без четкого разграничения вклада инфекционных и неинфекционных факторов. НЭК может развиваться как вследствие первичного инфекционного процесса, вызванного *K. pneumoniae* [7, 75, 95], так и на фоне тяжелой соматической патологии, ассоциированной с незрелостью кишечного барьера и нарушениями микробиоты [59, 81]. Аналогичным образом, полиорганная дисфункция при клебсиеллезном сепсисе может быть следствием как непосредственного повреждающего действия бактериальных токсинов, так и исходной морфофункциональной незрелости органов и систем [8, 13, 55]. При этом в доступной литературе практически отсутствуют работы, дифференцированно оценивающие прогностическую значимость инфекционных (антибиотикорезистентность, факторы вирулентности) и неинфекционных (гестационный возраст, характер вскармливания, ятрогенные вмешательства)

компонентов в развитии фатальных исходов при генерализованной клебсиеллезной инфекции у новорожденных. Настоящее исследование направлено на восполнение этого пробела путем комплексного анализа как инфекционных, так и неинфекционных предикторов, что позволяет уточнить патогенетические механизмы и обосновать дифференцированный подход к прогнозированию и терапии.

Дополнительными факторами риска являются гемодинамическая нестабильность, часто требующая инотропной поддержки [9], а также метаболические нарушения, включающие неготовность ферментных систем печени и ограниченные энергетические резервы [76]. Незрелость почечных функций может затруднять экскрецию лекарственных препаратов, повышая риск токсических эффектов [65].

Тромбоцитопения является одним из наиболее частых гематологических нарушений у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела, встречаясь в 73% случаев [115]. При инфицировании *Klebsiella pneumoniae* она выступает самостоятельным фактором риска неблагоприятного исхода, причем её патогенез носит многофакторный характер и включает как периферическую деструкцию, так и нарушение продукции тромбоцитов [115].

Центральным звеном патогенеза признана гиперактивация клеток врожденного иммунитета, инициирующая иммунотромботический каскад (*Klebsiella*-induced thromboinflammation). Липополисахарид (LPS) бактерии, взаимодействуя с TLR4-рецепторами тромбоцитов и нейтрофилов, индуцирует их гиперактивацию, что проявляется гиперкоагуляцией, массивным образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) и последующим микрососудистым тромбозом [57, 87, 118, 120]. Существенную роль в этом процессе играет эндотелиальная дисфункция. Адгезия *K. pneumoniae* к фактору Виллебранда (vWF) инициирует его протеолиз ферментом ADAMTS13. Снижение активности ADAMTS13, в свою очередь, приводит к усилению адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке, развитию тромботической микроангиопатии и секвестрации

тромбоцитов в микрососудистом русле. Дисрегуляция системы vWF–ADAMTS13 рассматривается как ключевой механизм органной дисфункции при клебсиеллёзной инфекции [57, 115, 118]. Параллельно наблюдается прямое угнетение костномозгового кроветворения. Бактериальные токсины, в первую очередь LPS, индуцируют апоптоз клеток-предшественников мегакариоцитов через активацию Fas-рецепторов (механизм, описанный в 2024 г.) [57]. При клебсиеллёзном сепсисе также выявлено снижение уровня тромбopoэтина на 82%, что усугубляет тромбоцитопению. Важным прогностическим биомаркером служит экспрессия белка GPIIb на поверхности тромбоцитов: её падение ниже 120% от нормы указывает на необратимый характер тромбоцитопении, резистентность к терапии и высокий риск фатальных кровотечений [87].

Клинико-прогностическое значение тромбоцитопении подтверждено чёткими количественными корреляциями. Уровень тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ ассоциирован с 4,2-кратным увеличением риска ДВС-синдрома, при этом каждое снижение на $1 \times 10^9/\text{л}$ повышает летальность на 3,1% ($p < 0,001$). Тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ удлинняет ИВЛ на 5,1 дня, госпитализацию — на 18 ± 3 дня и увеличивает стоимость лечения. Критический уровень ($<30 \times 10^9/\text{л}$) связан с 6,3-кратным ростом риска внутрижелудочковых кровоизлияний III–IV степени (летальность 58%) и 5,8-кратным повышением риска геморрагического инсульта на фоне гипоксии (летальность 67%) [117]. Помимо геморрагических осложнений, тромбоцитопения отражает нарушение иммунной функции, поскольку тромбоциты участвуют в фагоцитозе, секреции антимикробных пептидов и образовании NETs [87].

Персистирующая тромбоцитопения (более 7 дней) служит сильным независимым предиктором летальности при неонатальном сепсисе, коррелирует с тяжестью органной дисфункции по шкале SOFA и ассоциирована с высоким риском нозокомиальных инфекций [8, 115, 120]. Важно подчеркнуть, что, хотя тромбоцитопения и некротизирующий энтероколит (НЭК) часто сопутствуют друг другу, тромбоцитопения обладает самостоятельным прогностическим значением, не сводимым к наличию НЭК. Перспективные направления терапии

включают применение стимуляторов тромбопоэза [34], таргетное ингибирование NETosis [6, 57], модуляцию TLR/IL-1R-зависимых сигнальных путей [63] и оптимизацию трансфузионной тактики [115].

Некротизирующий энтероколит. Некротизирующий энтероколит (НЭК) представляет собой одно из наиболее жизнеугрожающих осложнений у недоношенных новорожденных, занимая третье место в структуре неонатальной смертности [59, 81]. Согласно данным международного регистра Neonatal NEC Consortium (2024), летальность при НЭК варьирует от 28% до 53% в зависимости от гестационного возраста, достигая 60–65% у детей с экстремально низкой массой тела при III стадии заболевания по модифицированной классификации Bell [80, 81].

Распространенность НЭК среди недоношенных с клебсиеллезной инфекцией составляет 18–25%, что существенно превышает показатели при других этиологиях (5–8%) [81]. Риск летального исхода при сочетании НЭК с инфекцией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, в 3,2 раза выше по сравнению с ассоциацией НЭК и стафилококковой инфекцией [81]. *Klebsiella pneumoniae* является доказанным этиологическим агентом вспышек НЭК в неонатальных отделениях и признается одним из наиболее значимых возбудителей данного заболевания, что связано с его доминированием в микробиоме кишечника недоношенных детей [7, 75, 95].

В основе патогенеза НЭК лежит каскад инфекционно-воспалительных реакций, инициируемых липополисахаридом (LPS) клеточной стенки *K. pneumoniae*. LPS выступает ключевым фактором вирулентности, активирующим Toll-подобные рецепторы 4-го типа (TLR4) на клетках кишечного эпителия и макрофагах, что запускает массивный выброс провоспалительных цитокинов и формирование системного воспалительного ответа [24, 33, 51, 55]. Важным звеном повреждения кишечного барьера является апоптоз энтероцитов, в котором ключевую роль играет эффекторная каспаза-3. Активация каспазы-3 опосредует протеолиз белков цитоскелета и фрагментацию ДНК, что приводит

к программируемой гибели клеток и нарушению целостности слизистой оболочки кишечника [4, 24].

Клинически это проявляется высоким риском перфорации кишечника. Согласно литературным данным, в 78% случаев перфорации при НЭК выявляется *K. pneumoniae*, причём в 42% – ESBL-продуцирующие штаммы, что обуславливает высокий уровень антибиотикорезистентности (до 65%) и увеличивает риск развития сепсиса в 4,7 раза [88]. Присоединение грибковой инфекции (*Candida* spp.) повышает летальность до 71% [88]. Полиорганная дисфункция при НЭК III стадии проявляется острой почечной недостаточностью (развивается у 60% пациентов, удваивая риск летального исхода), дыхательной недостаточностью вследствие внутрибрюшной гипертензии, а также тяжелыми метаболическими нарушениями [88]. Среди последних особое прогностическое значение имеют гипогликемия (<2,2 ммоль/л), повышающая риск неврологических осложнений в 3,5 раза, и гиперлактатемия (>4 ммоль/л), служащая предиктором 96-часовой летальности [9, 13].

Таким образом, НЭК, особенно в сочетании с инфекцией *K. pneumoniae*, выступает одним из значимых предикторов неблагоприятного исхода у недоношенных новорожденных, что обусловлено сложным взаимодействием микробного фактора, незрелости иммунного ответа и развития полиорганной дисфункции.

1.4.2 Факторы, ассоциированные с возбудителем

Ключевую роль в неблагоприятных исходах при клебсиеллёзной инфекции у новорождённых играет антибиотикорезистентность возбудителя. Штаммы *K. pneumoniae*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (ESBL) и карбапенемазы (CRKP), являются независимым фактором риска летальности, особенно в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии [43, 49, 83, 86]. Согласно современным эпидемиологическим данным, доля ESBL-

продуцирующих штаммов в структуре клебсиеллёзного сепсиса достигает 40–65 %, а карбапенем-резистентных изолятов – 15–25 % в эндемичных регионах [43, 49, 78]. Летальность при инфицировании резистентными штаммами в 3,1–4,8 раза выше, чем при инфекциях, вызванных чувствительными вариантами (отношение шансов 3,8; 95 % доверительный интервал 2,9–5,1) [71].

1.4.3 Факторы, ассоциированные с лечением и ятрогенными вмешательствами

Полное парентеральное питание (ППП) остаётся жизненно важным компонентом выхаживания недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Однако, согласно данным многоцентровых исследований (NeoKlebsi Study Group, 2023), продолжительность ППП свыше 14 дней является независимым фактором риска неблагоприятных исходов при клебсиеллёзной инфекции, увеличивая летальность в 2,8 раза (95 % доверительный интервал 2,1–3,7) [53, 73].

Патогенетические механизмы данной взаимосвязи включают несколько аспектов.

1. *Катетер-ассоциированная инфекция.* Длительное стояние центральных венозных катетеров создаёт входные ворота для микроорганизмов, при этом *Klebsiella pneumoniae* обладает высокой способностью к образованию биоплёнок, что затрудняет эрадикацию возбудителя и способствует его гематогенному распространению. Катетер-ассоциированная инфекция выявляется у 68 % новорожденных с клебсиеллёзным сепсисом, причём в 42 % случаев выделяются ESBL-продуцирующие штаммы [53, 73, 100].

2. *Холестаз, ассоциированный с ППП (PNAC).* Развитие холестаза наблюдается у 85 % пациентов, получающих длительное парентеральное питание,

и служит независимым предиктором летальности, повышая риск смертности в 3 раза [37, 48]. Патогенетическая основа включает триаду факторов: нарушение детоксикации бактериальных липополисахаридов в печени, усиление эндотоксин-индуцированного повреждения гепатоцитов и дефицит желчных кислот, приводящий к снижению локального кишечного иммунитета [48].

3. *Метаболические нарушения.* Длительное ППП сопровождается комплексом метаболических расстройств, усугубляющих течение инфекционного процесса. Гипергликемия (>8 ммоль/л) ассоциирована с отношением риска летальности 3,1, дефицит карнитина нарушает β -окисление жирных кислот и энергетический обмен, а дисбаланс аминокислотного профиля (в частности, глутамина и аргинина) негативно влияет на иммунную функцию [48, 65]. Сочетание нескольких метаболических нарушений повышает летальность в 4,2 раза [48].

Клинические последствия усугубляются при увеличении продолжительности ППП. При сочетании парентерального питания более 21 дня и подтвержденной клебсиеллезной инфекции риск развития септического шока возрастает в 4,5 раза, частота полиорганной недостаточности – в 2,3 раза, а общая летальность достигает 42 % [119].

Таким образом, длительное полное парентеральное питание является не только необходимым методом поддержки, но и значимым управляемым фактором риска, что обосновывает необходимость строгого контроля его продолжительности и максимально раннего перехода к энтеральному питанию у недоношенных новорожденных с высоким риском клебсиеллезной инфекции.

4. *Ошибки антибактериальной терапии.* Нерациональное применение цефалоспоринов III поколения, монотерапия карбапенемами без учёта чувствительности, задержка назначения комбинированных схем увеличивают риск летального исхода [2, 38, 54]. Задержка адекватной терапии более 48 часов при CRKP-инфекциях повышает летальность в 3–4 раза [2, 38].

5. *Инвазивные вмешательства.* Длительная ИВЛ, катетеризация центральных вен, наличие дренажей создают дополнительные входные ворота для инфекции и поддерживают персистенцию возбудителя [15, 100].

Совокупное воздействие перечисленных факторов достоверно увеличивает риск летального исхода (ОР 3,2), удлиняет госпитализацию и повышает вероятность осложнений [48, 119].

1.5 Современные подходы к терапии клебсиеллёзной инфекции

1.5.1 Проблема антибиотикорезистентности

Высокий уровень распространенности полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* в ОРИТН (устойчивость к карбапенемам до 40–60%, к аминогликозидам 40–60%, к фторхинолонам 50–70%) [4, 11, 38] напрямую определяет сложность терапии и неблагоприятные исходы. Монотерапия карбапенемами при инвазивных СРКР-инфекциях ассоциирована с летальностью до 35–45 % [2, 39]. Ключевым прогностическим фактором является время начала адекватной терапии: задержка более 48 часов значительно увеличивает риск летального исхода [2, 38].

1.5.2 Стратегии комбинированной терапии

В условиях широкого распространения СРКР и ограниченного выбора безопасных для новорожденных препаратов, комбинированная терапия рассматривается как стратегия для достижения синергидного эффекта и преодоления резистентности [92]. Одним из изученных терапевтических подходов стало применение Меропенема в сочетании с Полимиксином В. Синергизм

данных антибиотиков обусловлен способностью Полимиксина В нарушать целостность наружной мембраны грамотрицательных бактерий, что облегчает доступ Меропенема к пенициллин-связывающим белкам. Благодаря этому даже у изначально резистентных к карбапенемам штаммов *K. pneumoniae* минимальная подавляющая концентрация (МПК) Меропенема снижается до уровня, при котором возбудитель переходит из категории резистентных (R) в категорию промежуточно-чувствительных (I) или даже чувствительных (S), что восстанавливает клиническую эффективность антибиотика [72, 93, 110].

1.5.3 Новые антибактериальные препараты и перспективы

В последние годы арсенал антибактериальных препаратов, активных в отношении карбапенем-резистентных *K. pneumoniae* (CRKP), пополнился новыми молекулами и комбинациями, однако их применение в неонатологии остается ограниченным.

Цефтазидим/Авибактам представляет собой комбинацию цефалоспорина III поколения с ингибитором β -лактамаз (Авибактамом), высокоэффективную против штаммов, продуцирующих карбапенемазы класса А (KPC). Данные о применении этой комбинации у новорождённых, особенно недоношенных, ограничены единичными клиническими наблюдениями и фармакокинетическими исследованиями, которые, тем не менее, демонстрируют приемлемый профиль безопасности и параметры фармакокинетики, сходные с таковыми у детей старшего возраста [66, 72]. Однако данный препарат не активен в отношении металло- β -лактамаз (NDM, VIM, IMP), что ограничивает его применение в регионах с высокой распространенностью этих ферментов [29, 36, 72].

Меропенем/Ваборбактам — комбинация карбапенема с новым ингибитором β -лактамаз, активная против KPC-продуцирующих штаммов, но не действующая на металло- β -лактамазы [46, 70]. Недавние фармакокинетические исследования с использованием моделирования позволили обосновать режимы

дозирования для педиатрических пациентов: экстраполяция данных показала, что у новорожденных и детей до 3 месяцев адекватная вероятность достижения целевой концентрации (>90%) обеспечивается при дозе 20 мг/кг каждые 8 часов в виде 3,5-часовой инфузии. Описаны отдельные случаи успешного применения у детей.

Цефидерокол – первый сидерофорный цефалоспорин, обладающий уникальным механизмом проникновения в бактериальную клетку через систему транспорта железа. Препарат активен против всех классов карбапенемаз, включая металло- β -лактамазы (NDM) [106]. В настоящее время завершены исследования фазы 2 у детей от 3 месяцев до 18 лет, продемонстрировавшие благоприятный профиль безопасности и фармакокинетику, сходную со взрослыми. Ведутся работы по оптимизации дизайна клинических исследований для включения новорожденных, включая недоношенных.

Азтреонам/Авибактам – перспективная комбинация монобактама с ингибитором β -лактамаз, которая рассматривается как эффективная стратегия против металло- β -лактамаз-продуцирующих штаммов (NDM), поскольку Азтреонам не гидролизуется этими ферментами, а Авибактам защищает его от других β -лактамаз. Экспериментальные исследования *in vitro* и на животных моделях подтверждают бактерицидную эффективность этой комбинации в отношении NDM-продуцирующих *K. pneumoniae*.

Тигециклин (глицилциклин) обладает активностью против широкого спектра резистентных грамотрицательных бактерий, однако его применение в неонатологии ограничено из-за нестандартизированных дозировок, вариабельной фармакокинетики и отсутствия рандомизированных клинических исследований у новорожденных [96]. Имеющиеся данные свидетельствуют о сходной эффективности и профиле безопасности у детей и взрослых, однако они основаны преимущественно на описаниях серий случаев и программах индивидуального применения.

Таким образом, несмотря на появление новых высокоэффективных антибактериальных препаратов, данные об их применении у новорожденных,

особенно недоношенных, остаются ограниченными и базируются преимущественно на фармакокинетическом моделировании, отдельных клинических наблюдениях или постмаркетинговых исследованиях. В этих условиях комбинация Меропенема с Полимиксином В, эффективность которой подтверждена многолетним клиническим опытом и результатами настоящего исследования (глава 4), сохраняет свое значение как надежная, проверенная и относительно безопасная опция терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами *K. pneumoniae* (CRKP), особенно в отсутствие зарегистрированных для неонатальной практики альтернатив [72, 93, 110]. Выбор конкретной схемы терапии должен определяться локальными данными о циркулирующих механизмах резистентности и, по возможности, результатами молекулярно-генетического типирования возбудителя.

1.6 Прогностические модели в неонатологии и обоснование разработки специализированной шкалы

Для объективизации оценки тяжести состояния и прогнозирования исходов у новорожденных разработаны и широко применяются универсальные шкалы, такие как CRIB, SNAPPE-II и NEOMOD [22, 47]. Шкала CRIB (Clinical Risk Index for Babies) включает массу тела, гестационный возраст, наличие врожденных пороков, максимальный дефицит оснований и минимальную фракцию кислорода. SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension) более комплексна и оценивает физиологические параметры (артериальное давление, температура, соотношение PaO_2/FiO_2 , pH, судороги, диурез) и перинатальные факторы (масса тела, гестационный возраст, оценка по Апгар). NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction) предназначен для динамической оценки полиорганной дисфункции. Однако эти универсальные шкалы имеют ограничение: они не учитывают этиологический фактор и специфические свойства возбудителя, такие как его антибиотикорезистентность. В случае инфекций, вызванных

K. pneumoniae, наличие карбапенем-резистентности является одним из мощнейших независимых предикторов неблагоприятного исхода [2, 27]. Кроме того, специфические осложнения, характерные для тяжелого течения грамотрицательного сепсиса у недоношенных, такие как НЭК III стадии и тяжелая тромбоцитопения, не находят отражения в общих шкалах, но обладают высокой прогностической значимостью [59, 81, 115]. Это обосновывает необходимость разработки специализированного прогностического инструмента, ориентированного именно на клебсиеллзную инфекцию у наиболее уязвимой популяции – недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.

1.7 Ограничения универсальных прогностических шкал и нерешенные вопросы терапии клебсиеллзного сепсиса у недоношенных

Несмотря на значительный объем накопленных данных об эпидемиологии, патогенезе и факторах риска клебсиеллзной инфекции у новорожденных, в современной неонатологии сохраняется ряд критических пробелов, препятствующих эффективному прогнозированию исходов и оптимизации лечебной тактики.

Существующие универсальные прогностические шкалы (SNAPPE-II, CRIB, NEOMOD) разработаны для оценки тяжести состояния и риска смерти вне зависимости от этиологии и не учитывают специфические свойства возбудителя, такие как антибиотикорезистентность [22, 47]. Между тем именно карбапенем-резистентность *K. pneumoniae* (CRKP) является одним из наиболее мощных независимых предикторов летального исхода, увеличивая риск смерти в 3–5 раз [2, 27, 49, 71]. Отсутствие этиотропных компонентов в шкалах неизбежно приводит к недооценке риска у пациентов с инфекцией, вызванной полирезистентными штаммами, и, как следствие, к запоздалому назначению адекватной терапии.

Это противоречие усугубляется тем, что в рутинной клинической практике до настоящего времени не определены четкие клиничко-лабораторные критерии,

позволяющие на ранних этапах (до получения результатов микробиологического исследования) идентифицировать новорожденных с максимальным риском неблагоприятного исхода именно при клебсиеллезной инфекции. Хотя отдельные лабораторные маркеры, такие как уровень тромбоцитов [115, 118], С-реактивного белка [69] и лейкоцитов, широко используются для диагностики сепсиса, их прогностическая ценность применительно к генерализованной клебсиеллезной инфекции у недоношенных детей изучена недостаточно. Более того, не определены пороговые значения этих показателей, ассоциированные с фатальным исходом в различных весовых группах.

Положение усугубляется крайней ограниченностью данных о патогенетических особенностях течения клебсиеллезной инфекции у новорожденных в зависимости от гестационного возраста. Имеющиеся исследования, как правило, рассматривают недоношенных детей как однородную группу, не учитывая принципиальные различия в иммунном ответе [51, 55], частоте специфических осложнений (НЭК [59, 81], тяжелая тромбоцитопения) и характере микробной колонизации у детей с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ). Отсутствие таких дифференцированных данных закономерно затрудняет разработку персонализированных подходов к терапии и профилактике.

Не менее важной проблемой является недостаточная доказательная база в отношении оптимальных схем антибактериальной терапии. Несмотря на широкое распространение комбинированных схем, включая Меропенем с Полимиксином В, до настоящего времени отсутствуют проспективные исследования, оценивающие эффективность и безопасность такого подхода у новорожденных в зависимости от сроков начала лечения [93]. Имеющиеся данные литературы свидетельствуют, что задержка адекватной терапии при СРКР-инфекции более 48 часов критически повышает летальность [2, 38], однако для популяции недоношенных детей этот временной порог до сих пор не был количественно обоснован.

Помимо этого, в современной литературе практически не представлены работы, посвященные созданию специализированных прогностических моделей для конкретного возбудителя в неонатологии. Имеющиеся шкалы либо слишком обобщены, либо ориентированы на взрослых пациентов. Отсутствие инструмента, интегрирующего ключевые факторы риска (гестационная незрелость, резистентность возбудителя, тяжелые органические осложнения, ятрогенные вмешательства), не позволяет объективно стратифицировать пациентов по степени риска и обоснованно выбрать тактику интенсивной терапии [31].

Таким образом, совокупность перечисленных пробелов определяет актуальность настоящего исследования, целью которого является разработка и валидация специализированной прогностической шкалы *Klebsiella Mortality Score* (KMS) для недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, а также научное обоснование дифференцированного подхода к диагностике и лечению генерализованной клебсиеллезной инфекции с учетом выявленных патогенетических особенностей и факторов риска.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования и клиническая характеристика пациентов

Работа выполнена в виде одноцентрового ретроспективно-проспективного когортного исследования на базе отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОАРИТН) Перинатального центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России в период с 2021 по 2024 годы.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 56/01 от 25.06.2025). Законные представители всех пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- Доношенные и недоношенные новорожденные с клинико-лабораторными признаками генерализованной инфекции.
- Наличие роста *Klebsiella pneumoniae* в биологических жидкостях (кровь, ликвор, моча, трахеальный аспират) и/или материале из очагов инфекции.
- Нахождение в ОАРИТН.

Критерии невключения:

Дети с критическими врожденными пороками сердца, несовместимыми с жизнью или требующими неотложного кардиохирургического вмешательства до стабилизации инфекционного процесса.

В исследование включены 123 новорожденных с верифицированной генерализованной инфекцией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. В зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении все пациенты были распределены на четыре группы наблюдения. Для обеспечения чистоты анализа и удобства изложения введены следующие сокращенные обозначения групп:

- **Группа ЭНМТ-1** (n=24): дети с экстремально низкой массой тела при рождении ЭНМТ менее 750 г (медиана 648 [580; 690] г) и гестационным возрастом 23–27 недель (медиана 25 [24; 26] недель). Мальчиков – 14 (58,3%), девочек – 10 (41,7%).
- **Группа ЭНМТ-2** (n=29): дети с ЭНМТ 751–999 г (медиана 860 [800; 900] г) и гестационным возрастом 27–28 недель (медиана 27 [27; 28] недель). Мальчиков – 15 (51,7%), девочек – 14 (48,3%).
- **Группа ОНМТ** (n=38): дети с очень низкой массой тела ОНМТ 1000–1500 г (медиана 1200 [1100; 1450] г) и гестационным возрастом 28–37 недель (медиана 30 [28; 31] недель). Мальчиков – 21 (55,3%), девочек – 17 (44,7%).
- **Группа доношенных** (n=32): дети с массой тела более 2500 г (медиана 3550 [3450; 3775] г) и гестационным возрастом 37–41 неделя (медиана 38 [38; 39] недель). Мальчиков – 18 (56,3%), девочек – 14 (43,7%).

2.2 Методы клинического обследования

Всем пациентам проводилось комплексное обследование в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Клиническое обследование включало:

- Анализ перинатального анамнеза (по данным электронных историй болезни): течение беременности и родов у матери, наличие инфекционной патологии, способы родоразрешения.
- Оценку физического развития: антропометрические измерения при рождении и в динамике, расчет Z-скоров по шкалам Fenton (2013) и INTERGROWTH-21st для определения соответствия массы тела гестационному возрасту.
- Ежедневный мониторинг витальных функций (частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхания, сатурация, температура тела) с оценкой степени органной дисфункции.

- Оценку неврологического статуса.

2.3 Методы лабораторной диагностики

Лабораторное обследование проводилось в динамике, с кратностью, определяемой тяжестью состояния пациента.

- **Гематологические методы.** Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и уровня тромбоцитов выполнялся на автоматических анализаторах Beckman Coulter DxH 800 и Micro ES 60. Оценивались показатели «красной» и «белой» крови, а также минимальные значения тромбоцитов за период инфекционного процесса.
- **Биохимические методы.** Исследование уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, альбумина, общего белка, трансаминаз, билирубина, креатинина, мочевины и глюкозы проводилось на анализаторах Beckman Coulter DxC 700 AU и ArchiTest Plus c400. Фиксировались максимальные значения СРБ как маркера системного воспаления.
- **Микробиологические методы.** Забор материала (кровь, ликвор, моча, трахеальный аспират, отделяемое из ран, фрагменты катетеров) осуществлялся с соблюдением правил стерильности. Посев на питательные среды проводился количественным методом. Идентификация микроорганизмов до вида и определение чувствительности к антибиотикам выполнялись в соответствии с действующими методическими указаниями. Чувствительность определялась диско-диффузионным методом и на автоматическом анализаторе VITEK 2 compact (BioMérieux, Франция). Для экспресс-идентификации части образцов использовалась MALDI-TOF масс-спектрометрия (VITEK MS). Наличие карбапенем-резистентности у *K. pneumoniae* (CRKP) подтверждалось при значениях минимальной подавляющей концентрации (МПК) меропенема ≥ 4 мг/л или имипенема ≥ 2 мг/л, согласно критериям EUCAST.

2.4 Инструментальные методы исследования

Инструментальная диагностика применялась для верификации органных поражений и осложнений:

- **Рентгенография** органов грудной клетки и брюшной полости (аппараты ТМХR+, США; Samsung GM85, Корея) для диагностики пневмонии, оценки положения эндотрахеальной трубки и сосудистых катетеров, а также выявления пневматоза кишечника при НЭК.
- **Нейросонография** (аппарат LOGIQ e, GE Medical Systems) с доплерографией церебральных сосудов для оценки внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ), вентрикулита и постгеморрагической гидроцефалии.
- **Ультразвуковое исследование брюшной полости** для диагностики некротизирующего энтероколита (наличие пневматоза, портального газа, свободной жидкости в брюшной полости).
- **Эхокардиография** для оценки гемодинамически значимого открытого артериального протока (ГЗФАП), легочной гипертензии и сократимости миокарда.

2.5 Определение изучаемого исхода

Первичным (основным) изучаемым исходом в данной работе являлась госпитальная летальность, связанная с генерализованной клебсиеллёзной инфекцией. Под этим термином понималась смерть пациента, наступившая в период от момента первого выделения *Klebsiella pneumoniae* из биологических жидкостей (крови, ликвора) или материала из очага инфекции до завершения госпитализации (выписки, перевода в другое учреждение или смерти), непосредственно обусловленная прогрессированием инфекционного процесса,

развитием септического шока и/или полиорганной недостаточности на фоне клебсиеллёзной инфекции. Случаи смерти, наступившие вне указанного временного промежутка или вследствие других (неинфекционных) причин (например, фатальные врожденные пороки развития, несовместимые с жизнью, тяжелая асфиксия при рождении без связи с инфекцией), учитывались отдельно и не включались в анализ предикторов летальности при клебсиеллёзной инфекции.

2.6 Статистические методы исследования

Статистическая обработка данных выполнена с использованием лицензионных программных пакетов IBM SPSS Statistics версии 26.0, R версии 4.2.1 (с пакетами pROC, rms, caret), а также Microsoft Excel 2007 и GraphPad Prism 9.0.

- **Описательная статистика.** Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. В связи с тем, что большинство распределений отличались от нормального, для описания количественных данных использовались медиана (Me) и интерквартильный размах [Q1; Q3]. Качественные признаки представлены в виде абсолютных (n) и относительных (%) частот.
- **Сравнение групп.** Сравнение двух независимых групп по количественным показателям выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение качественных признаков проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона. В случаях, когда ожидаемые частоты в ячейках таблицы сопряженности были менее 10, применялась поправка Йетса на непрерывность, а при частотах менее 5 – точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.
- **Однофакторный анализ предикторов.** Для выявления факторов, ассоциированных с летальным исходом, на первом этапе проводился однофакторный анализ. Для каждого потенциального предиктора

рассчитывалось отношение шансов (odds ratio, OR) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Для количественных предикторов на основе ROC-анализа определялись пороговые значения (cut-off points), максимизирующие сумму чувствительности и специфичности (индекс Юдена).

- **Многофакторный анализ (логистическая регрессия).** Для построения многомерной прогностической модели и выявления независимых факторов риска использовалась бинарная логистическая регрессия с пошаговым включением переменных, которые в однофакторном анализе имели уровень значимости $p < 0,1$. Качество построенной модели оценивали по критерию Найджелкерка (R^2), тесту Хосмера–Лемешоу (оценка калибровки), а также по площади под ROC-кривой (AUC – Area Under Curve) с расчетом 95% ДИ.
- **Валидация модели.** Для внутренней валидации прогностической модели и коррекции возможного «переобучения» применялся бутстреп-метод (bootstrap) с формированием 1000 повторных случайных выборок из исходной когорты. Вычислялась скорректированная AUC.
- **Разработка балльной шкалы.** Для создания балльной шкалы Klebsiella Mortality Score (KMS) использовался метод логит-преобразования коэффициентов регрессионной модели. Каждому независимому предиктору присваивался целочисленный балл, пропорциональный величине его регрессионного коэффициента (β). Оценка прогностической эффективности шкалы проводилась путем ROC-анализа с расчетом чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности для выбранных пороговых значений.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С КЛЕБСИЕЛЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

В данной главе представлен подробный анализ клинико-лабораторных данных всех 123 пациентов, включенных в исследование. Распределение по группам (ЭНМТ-1, ЭНМТ-2, ОНМТ, доношенные) описано в главе 2. Ниже приведены детальные характеристики каждой группы, включая антенатальный анамнез, перинатальный период, особенности респираторной терапии, нутритивной поддержки, оперативных вмешательств, инфекционных осложнений, гемотрансфузий, антибактериальной терапии и исходов. Для наглядности данные проиллюстрированы рисунками.

3.1 Характеристика 1-й группы (ЭНМТ-1, масса тела менее 750 г)

В первую группу вошли 24 ребенка с массой тела при рождении от 490 до 790 г (медиана 648 [580; 690] г) и гестационным возрастом 23 0/7 – 27 6/7 недель (медиана 25 [24; 26] недель). Распределение по сроку гестации и категории массы тела представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов 1-й группы по сроку гестации, категории массы тела и летальности

Срок гестации, нед	Центильная категория	Количество пациентов, n	Масса тела при рождении, г	Летальность, n (%)
23 0/7 – 23 6/7	ЗВУР	2	490, 500	0 (0)
	КСГ	2	740, 770	1 (50)

Срок гестации, нед	Центильная категория	Количество пациентов, n	Масса тела при рождении, г	Летальность, n (%)
	<i>Всего по сроку</i>	4	490–770	1 (25)
24 0/7 – 24 6/7	СГВ	6	600, 640, 648, 650, 670, 770	0 (0)
	<i>Всего по сроку</i>	6	600–770	0 (0)
25 0/7 – 25 6/7	ЗВУР	4	520, 580, 610, 640	0 (0)
	СГВ	3	680, 690, 730	0 (0)
	<i>Всего по сроку</i>	7	520–730	0 (0)
26 0/7 – 26 6/7	ЗВУР	3	480, 490, 600	1 (33,3)
	СГВ	2	710, 760	0 (0)
	<i>Всего по сроку</i>	5	480–760	1 (20)
27 0/7 – 27 6/7	ЗВУР	2	750, 790	0 (0)
	<i>Всего по сроку</i>	2	750–790	0 (0)
ИТОГО	ЗВУР	11 (45,8)	480–790	1 (9,1)
	СГВ	11 (45,8)	600–770	0 (0)
	КСГ	2 (8,4)	740, 770	1 (50)
	ВСЕГО	24 (100)	490–790	3 (12,5)

Примечание –: ЗВУР – задержка внутриутробного развития (масса ниже 10-го перцентиля), СГВ – масса, соответствующая гестационному возрасту (10–90-й перцентиль), КСГ – крупный к сроку гестации (выше 90-го перцентиля).

Распределение детей 1-й группы по гестационному возрасту и массе тела представлено на рисунках 1 и 2.



Рисунок 1 – Распределение детей 1-й группы по гестационному возрасту

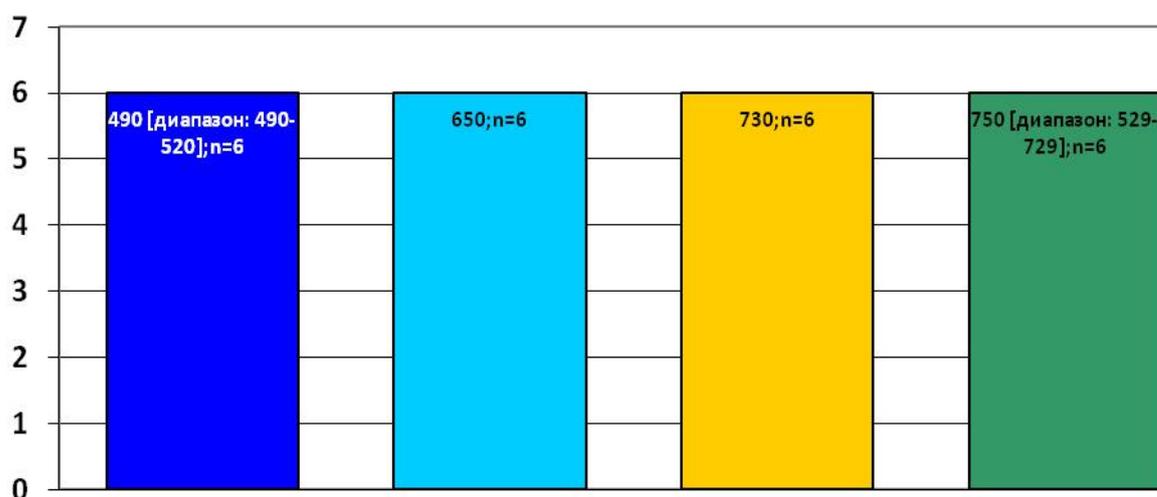


Рисунок 2 – Распределение детей 1-й группы по массе тела

Обобщенная клиническая характеристика пациентов 1-й группы, включающая данные антенатального анамнеза, перинатального периода, особенности респираторной терапии, нутритивной поддержки, спектр инфекционных осложнений, объем хирургических вмешательств и исходы, представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Сводная клиническая характеристика детей 1-й группы (ЭНМТ, n=24)

	Показатель	Значение
Аntenатальный анамнез	Осложнения беременности, n (%)	24 (100)
	– угроза прерывания	14 (60,9)
	– фетоплацентарная недостаточность	12 (52,2)
	– инфекционно-воспалительные процессы (хориоамнионит, колонизация урогенитального тракта)	11 (47,8)
	– эндокринопатии (гестационный диабет, гипотиреоз)	8 (34,8)
Перинатальный период	Оценка по Апгар, баллы (M±σ)	
	– 1-я минута	2,8 ± 1,2
	– 5-я минута	5,2 ± 1,1
	– 10-я минута	6,1 ± 1,0
	Тяжелая асфиксия (1–3 балла на 1 мин), n (%)	15 (68,2)
	Умеренная асфиксия (4–5 баллов), n (%)	7 (31,8)
Место рождения	Перинатальный центр СПбГПМУ, n (%)	7 (29,2)
	Перевод из другого стационара, n (%)	17 (70,8)
Респираторная терапия и сосудистый доступ	Интубация трахеи и ИВЛ с рождения, n (%)	24 (100)
	Введение сурфактанта, n (%)	24 (100)
	Повторное введение сурфактанта, n (%)	8 (33,3)
	Длительность инвазивной ИВЛ, сут, Me [Q1; Q3]	32 [25; 45]
	Высокочастотная ИВЛ, n (%)	5 (20,8)
	Установка центрального венозного катетера, n (%)	24 (100)
Нутритивная поддержка	ППП >14 сут, n (%)	18 (75)
	Гипопротеинемия/гипоальбуминемия, n (%)	24 (100)
	Инфузия альбумина, n (%)	12 (50)
Оперативные вмешательства в первый месяц жизни	Всего оперировано детей, n (%)	13 (54,2)
	– операции на органах брюшной полости (атрезия, перфорация, НЭК)	6 (25,0)
	– нейрохирургические вмешательства (вентрикулярные пункции, наружное вентрикулярное дренирование)	5 (20,8)
	– клипирование ОАП	4 (16,7)
	– прочие (гастростомия, герниопластика)	2 (8,3)
	Не оперированы в первый месяц, n (%)	11 (45,8)

	Показатель	Значение
Инфекционные осложнения и Ко-инфекции	Выделенные возбудители, n (%):	
	– <i>Klebsiella pneumoniae</i>	24 (100)
	– <i>Staphylococcus</i> spp. (<i>epidermidis</i> , <i>haemolyticus</i>)	16 (66,7)
	– <i>Candida</i> spp.	8 (33,3)
	– <i>Acinetobacter</i> spp.	6 (25,0)
	– <i>Enterococcus</i> spp.	6 (25,0)
	– <i>Escherichia coli</i>	4 (16,7)
	– <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (16,7)
	– <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (16,7)
	– <i>Serratia marcescens</i>	2 (8,3)
	Клебсиеллёзный сепсис, n (%)	6 (25,0)
	Вентрикулит, n (%)	3 (12,5)
Гемотрансфузии в первый месяц	Получали компоненты крови всего, n (%)	21 (87,5)
	– эритроцитарная взвесь	21 (87,5)
	– свежезамороженная плазма	10 (41,7)
	– тромбоконцентрат	7 (29,2)
Антибактериальная терапия	Стартовая схема (Ампициллин/Сульбактам), n (%)	19 (79,2)
	Комбинация Меропенем+Полимиксин В, n (%)	24 (100)
	Противогрибковая терапия, n (%)	19 (79,2)
Исходы	Выписаны/переведены в отделения патологии новорожденных, n (%)	21 (87,5)
	Умерли, n (%)	3 (12,5)

Аntenатальный анамнез. У всех матерей в 1 группе ЭНМТ-1(100%) выявлена сопутствующая патология беременности: угроза прерывания (60,9%), фетоплацентарная недостаточность (52,2%), инфекционно-воспалительные процессы (хориоамнионит – 34,8%, колонизация урогенитального тракта – 47,8%), эндокринопатии (гестационный диабет – 21,7%, гипотиреоз – 13,0%).

Перинатальный период и реанимация. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте – $2,8 \pm 1,2$ балла, на 5-й минуте – $5,2 \pm 1,1$ балла. Тяжелая асфиксия (1–3

балла) зарегистрирована у 15 детей (68,2%). Всем детям в родильном зале проведен полный комплекс первичной реанимации с введением сурфактанта; повторное введение потребовалось 8 детям (33,3%). Высокочастотная ИВЛ применялась у 5 детей (20,8%).

Респираторная терапия и сосудистый доступ. Все дети 1-й группы с рождения находились на ИВЛ; длительность инвазивной ИВЛ составила медиану 32 [25, 45] суток. Центральный венозный катетер установлен всем детям.

Нутритивная поддержка. Полное парентеральное питание (ППП) более 14 суток получали 18 детей (75%). Гипопротеинемия и гипоальбуминемия отмечены у всех детей, коррекция альбумином проведена 12 (50%).

Оперативные вмешательства. Оперированы 13 детей (54,2%): абдоминальные операции выполнены у 6 (25,0%), нейрохирургические – у 5 (20,8%), клипирование гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП) – у 4 (16,7%), прочие – у 2 (8,3%). Среди абдоминальных вмешательств у одного пациента с летальным исходом (ущемленная паховая грыжа с некрозом участка тонкой кишки) проведена резекция кишечника объемом 3,5 см с последующим формированием стомы. У остальных детей резекции кишечника не требовалось, что согласуется с относительно невысокой частотой НЭК III стадии в этой группе (12,5%). Нейрохирургические вмешательства выполнялись по поводу постгеморрагической гидроцефалии, развившейся на фоне тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК III–IV степени). У двух из трех пациентов с летальным исходом гидроцефалия осложнилась венитрикулитом, вызванным карбапенем-резистентной *K. pneumoniae* (CRKP). Из-за крайне высокого риска инфицирования шунтирующих систем, обусловленного персистенцией полирезистентного возбудителя и его способностью к образованию биопленок [25, 68], окончательное венитрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ) не проводилось ни в одном случае. Лечение гидроцефалии ограничивалось временными методами декомпрессии: наружным венитрикулярным дренированием (НВД) (длительность 16 и 28 суток) и диагностическими пункциями.

Инфекционные осложнения. У всех детей 1-й группы была выделена *Klebsiella pneumoniae*; карбапенем-резистентные штаммы (CRKP) выявлены у 14 из 23 (60,9%). Сепсис диагностирован у 6 (25,0%), вентикулит – у 3 (12,5%). Спектр ко-инфекции включал *Staphylococcus* spp. (66,7%), *Candida* spp. (33,3%), *Acinetobacter* spp. (25,0%) и др.

Гемотрансфузии. Компоненты крови получали 21 ребенок (87,5%): эритроцитарная взвесь – 21, СЗП – 10, тромбоконцентрат – 7.

Антибактериальная терапия. Стартовая схема Ампициллин/Сульбактам применена у 19 детей (79,2%). Всем детям в процессе лечения назначена комбинация Меропенем + Полимиксин В. Противогрибковая терапия проведена у 19 (79,2%).

Место рождения и переводы. В Перинатальном центре СПбГПМУ родились 7 детей (29,2%), переведены из других стационаров 17 (70,8%). Медиана возраста на момент перевода – 18 суток (8; 27). Причины переводов распределились следующим образом: хирургическая патология – 9 детей (52,9%), включая врожденные пороки развития ЖКТ (атрезии, гастрошизис) – 4, некротизирующий энтероколит с перфорацией – 3, другие хирургические заболевания – 2; тяжелая неврологическая патология (постгеморрагическая гидроцефалия) – 5 детей (29,4%); критические соматические состояния (крайне тяжелое течение РДС, нестабильная гемодинамика) – 3 детей (17,6%). Высокая доля переводов коррелирует с частотой выявления CRKP-инфекции (60,9%), что подтверждает роль межгоспитальной транспортировки в распространении полирезистентных госпитальных штаммов.

3.1.1 Характеристика пациентов с летальным исходом

Исходы. Выписаны или переведены в отделения патологии 21 ребенок (87,5%), умерли 3 (12,5%). Причины летальности: пациент Х. (23 0/7 нед., 770 г) – клебсиеллезный сепсис, полиорганная недостаточность; пациент Ф. (25 0/7 нед.,

490 г) – ВЖК III, клебсиеллёзный сепсис, гидроцефалия; пациент С. (26 0/7 нед., 490 г) – НЭК III, перфорация кишечника, клебсиеллёзный сепсис.

В таблице 3 представлена детальная характеристика трёх пациентов 1-й группы с летальным исходом, включающая сведения о переводе из другого стационара, наличии задержки внутриутробного развития (ЗВУР), а также ключевые осложнения и объём выполненных хирургических вмешательств. Представленные данные демонстрируют, что во всех случаях летальность наступила на фоне крайне тяжёлой коморбидной патологии, а один из пациентов был переведён из регионального стационара в критическом состоянии.

Таблица 3 – Характеристика пациентов с летальным исходом 1-й группы

Пациент	Статус перевода	ЗВУР	Ключевые моменты
Пациент X	Родился в ПЦ СПбГПМУ (не переведён)	Нет	770 г, 24 нед. Осложнения: перфорация пищевода, пневмоторакс, ВЖК, венитрикулит, множественные внутримозговые кровоизлияния, СРКР-инфекция. Операции: торакоцентез, НВД (дважды), лапаротомия с имплантацией перитонеальных катетеров.
Пациентка С.	Родилась в ПЦ СПбГПМУ	ЗВУР? (490 г при 26 нед – 3–10 перцентиль, погранично)	490 г, 26 нед. Осложнения: массивное ВЖК с исходом в паренхиматозное кровоизлияние, окклюзионная гидроцефалия, венитрикулит, НЭК 1-2 ст., хилезный асцит. Операции: НВД, лапароцентез, перитонеальный дренаж.
Пациент Ф.	Переведён из Вологды в возрасте 2 мес. 5 дн.)	Нет	490 г, 23 нед. Осложнения: ущемлённая паховая грыжа с резекцией кишки, БЛД, лёгочная гипертензия, СРКР-сепсис, ЦМВ-инфекция, судорожный синдром. Операции: грыжесечение, резекция кишки, клипирование ОАП, лапаротомия, илеостомия, релапаротомия, лазеркоагуляция сетчатки.

Пациент Ф. поступил из БУЗ ВО «Вологодская областная детская клиническая больница» в возрасте 2 месяцев 5 дней в крайне тяжёлом состоянии на ИВЛ.

Масса при рождении: 490 г (гестация 23 нед., ЗВУР нет). Основные перинатальные осложнения: тяжёлая асфиксия, РДС (двукратное введение сурфактанта), ВЖК I ст., анемия недоношенных, остеопения. Проведенные хирургические вмешательства:

- 17.10.23 – грыжесечение слева, резекция 3,5 см тонкой кишки (некроз, перфорация).
- 22.12.23 – клипирование ОАП.
- 20.12.23 и 09.02.24 – интравитреальное введение Луцентиса (ретинопатия недоношенных III стадии).
- 15.01.24 – лапаротомия, устранение кишечной непроходимости, илеостомия.
- 26.03.24 – релапаротомия, закрытие стомы (осложнилось несостоятельностью анастомоза и кишечным свищом).

Инфекционные осложнения: СРКР-сепсис, ЦМВ-инфекция, кандидемия.

Другие осложнения: тяжёлая БЛД, лёгочная гипертензия (инсуффляция NO), анемия, ДВС-синдром, ОПН (заместительная почечная терапия), судорожный синдром.

Исход: несмотря на интенсивную терапию, прогрессировала полиорганная недостаточность; в возрасте 4 месяцев и 15 дней констатирована смерть.

Заключительный диагноз: основное заболевание – бактериальная инфекция неуточнённая (СРКР-сепсис); конкурирующее – врождённая ЦМВ-инфекция, инвазивный кандидоз. Осложнения: полиорганная недостаточность, ДВС-синдром, лёгочная гипертензия. Фоновое состояние: крайняя незрелость, недоношенность 23 нед.

Пациент X. Родился 29.09.2023 в ПЦ СПбГПМУ, масса 770 г, гестационный возраст 24 нед. 5/7 (ЗВУР нет).

Аntenатальный анамнез: мать 37 лет, беременность 4-я с угрозой прерывания, ИЦН, пролабированием плодного пузыря, хроническим пиелонефритом. Роды путём кесарева сечения.

Перинатальные осложнения: тяжёлая асфиксия, РДС тяжёлой степени (двукратное введение сурфактанта), ИВЛ с рождения. На 5-е сутки – ятрогенная перфорация пищевода с развитием напряжённого правостороннего пневмоторакса, потребовавшего торакоцентеза и дренирования. В последующем – рецидивирующие ателектазы, формирование БЛД.

Неврологические осложнения: ВЖК I ст. слева, прогрессирование до вентрикулита, множественные внутримозговые кровоизлияния, тотальная лейкомаляция, судорожный синдром.

Инфекционные осложнения: генерализованная СРКР-инфекция (выделена из крови, ликвора, ТБД), персистирующий вентрикулит. Проводилась многократная смена антибактериальной терапии (меропенем, полимиксин В, тигецилин, цефтазидим/авибактам, интратекальное введение антибиотиков).

Хирургические вмешательства:

- 03.10.23 – торакоцентез, дренирование правой плевральной полости.
- 23.10.23 – наружное венстрикулярное дренирование справа.
- 20.11.23 – удаление НВД справа, имплантация НВД слева.
- 28.11.23 – лапаротомия, имплантация двух перитонеальных катетеров (на фоне острой почечной недостаточности).

Другие осложнения: ДВС-синдром, ОПН (перитонеальный диализ), лёгочная гипертензия, анемия тяжёлой степени.

Исход: в возрасте 3,5 мес. – асистолия, реанимация без эффекта.

Заключительный диагноз: бактериальная инфекция (*Klebsiella pneumoniae*) – венстрикулит, сепсис; БЛД; полиорганная недостаточность, ДВС-синдром, ОПН, внутрочерепные кровоизлияния; фон – недоношенность 24 нед., крайняя незрелость.

Пациентка С. Родилась 19.12.2021 в ПЦ СПбГПМУ, масса 490 г, гестационный возраст 26 нед. (пограничная ЗВУР).

Аntenатальный анамнез: мать 30 лет, беременность 2-я с гестационным пиелонефритом, НПК 3 ст., гиперкоагуляционным синдромом. Роды путём кесарева сечения в 26 нед.

Перинатальные осложнения: тяжёлая асфиксия, РДС (двукратное введение сурфактанта), ВЖК 1–2-й ст. слева с исходом в обширное паренхиматозное кровоизлияние левой гемисферы, постгеморрагическая гидроцефалия, ретинопатия недоношенных 2–3-й ст.

Инфекционные осложнения: персистирующий венитрит (Klebsiella pneumoniae), неонатальный гепатит, НЭК 1–2-й ст.

Хирургические вмешательства:

- 28.02.21 – наружное вентрикулярное дренирование.
- 07.03.21 – лапароцентез, установка перитонеального дренажа (хилезный асцит).

Исход: в возрасте 3 мес. – прогрессирование полиорганной недостаточности, ДВС-синдром, асистолия.

Заключительный диагноз: ВПР идиопатический хилезный асцит; внутричерепное кровоизлияние; венитрит; БЛД; полиорганная недостаточность.

Важно отметить, что все умершие дети имели крайне тяжёлую коморбидную патологию: у пациентки С. массивное внутричерепное кровоизлияние с окклюзионной гидроцефалией и венитритом, у пациента Ф. – многократные хирургические вмешательства по поводу кишечной непроходимости и последствий ущемлённой грыжи, сочетавшиеся с тяжёлой БЛД и легочной гипертензией. Один из пациентов (Ф.) был переведён из регионального стационара уже в крайне тяжёлом состоянии после первой операции. Таким образом, летальность в данной группе обусловлена не столько септическим процессом, сколько исходной незрелостью и развитием фатальных органических осложнений, на фоне которых клебсиеллёзная инфекция явилась терминальным звеном.

3.2 Характеристика 2-й группы (ЭНМТ, масса тела 751–999 г)

Вторую группу составили 29 детей с массой тела 751–999 г (медиана 860 [800; 900] г) и гестационным возрастом 27 0/7 – 28 6/7 недель (медиана 27 [27; 28] недель). Распределение по категориям массы тела представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов 2-й группы по сроку гестации, категории массы тела и летальности

Срок гестации, нед	Центильная категория	Количество пациентов, n	Масса тела при рождении, г	Летальность, n (%)
27 0/7 – 27 6/7	ЗВУР	10	751–799	0 (0)
	СГВ	2	800–850	1 (50)
	<i>Всего по сроку</i>	12	751–850	1 (8,3)
28 0/7 – 28 6/7	ЗВУР	11	751–899	0 (0)
	СГВ	6	900–999	1 (16,7)
	<i>Всего по сроку</i>	17	751–999	1 (5,9)
ИТОГО	ЗВУР	21 (72,4)	751–899	0 (0)
	СГВ	8 (27,6)	800–999	2 (25)
	КСГ	0	–	–
	ВСЕГО	29 (100)	751–999	2 (6,9)

На Рисунках 3 и 4 представлено распределение детей 2-й группы по гестационному возрасту и массе тела.



Рисунок 3 – Распределение детей 2-й группы по гестационному возрасту

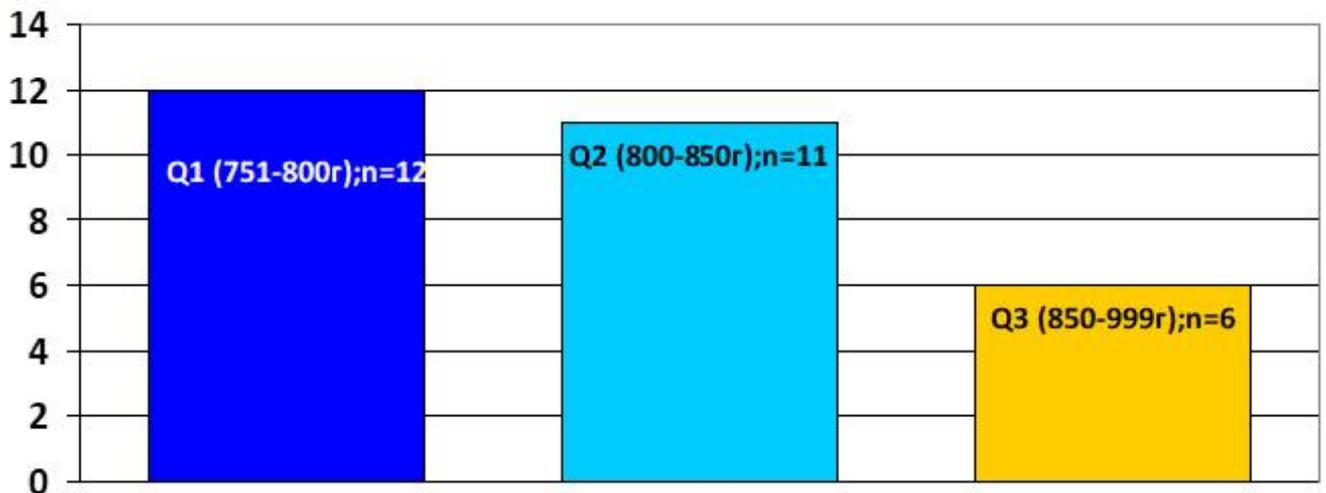


Рисунок 4 – Распределение детей 2-й группы по массе тела

Обобщенная клиническая характеристика пациентов 2-й группы, включающая данные антенатального анамнеза, перинатального периода, особенности респираторной терапии, нутритивной поддержки, спектр инфекционных осложнений, объем хирургических вмешательств и исходы, представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Сводная клиническая характеристика детей 2-й группы (ЭНМТ, n=29)

	Показатель	Значение
Аntenатальный анамнез	Осложнения беременности, n (%):	29 (100)
	– угроза прерывания	18 (64,3)
	– фетоплацентарная недостаточность	16 (57,1)
	– инфекционно-воспалительные процессы (кольпит, хориоамнионит)	15 (53,6)
	– гипертензивные расстройства (преэклампсия, ХАГ)	16 (55,2)
	– эндокринная патология (ГСД, гипотиреоз)	7 (25,0)
	– многоплодная беременность	5 (17,2)
	– ЭКО/ИКСИ	4 (13,8)
Перинатальный период	Оценка по Апгар, баллы (M±σ)	
	– 1-я минута	3,1 ± 1,2
	– 5-я минута	5,4 ± 1,0
	– 10-я минута	6,3 ± 1,1
	Тяжелая асфиксия (1–3 балла на 1 мин), n (%)	16 (57,1)
	Умеренная асфиксия (4–5 баллов), n (%)	10 (35,7)
Место рождения	Перинатальный центр СПбГПМУ, n (%)	10 (34,5)
	Перевод из другого стационара, n (%)	19 (65,5)
	– из Ленинградской области	9 (31,0)
	– из других регионов РФ	10 (34,5)
	Возраст при поступлении в ПЦ СПбГПМУ, сут, Me (min–max)	12 (0–75)
	– поступили в первые 3 суток жизни, n (%)	7 (24,1)
	– поступили на 4–28-е сутки, n (%)	14 (48,3)
	– поступили старше 1 месяца, n (%)	8 (27,6)
Респираторная терапия и сосудистый доступ	Интубация трахеи и ИВЛ с рождения, n (%)	29 (100)
	Введение сурфактанта, n (%)	29 (100)
	Повторное введение сурфактанта, n (%)	10 (34,5)
	Длительность инвазивной ИВЛ, сут, Me [Q1; Q3]	28 [20; 38]
	Высокочастотная ИВЛ, n (%)	8 (27,6)
	Установка центрального венозного катетера, n (%)	29 (100)

	Показатель	Значение
Нутритивная поддержка	ППП >14 сут, n (%)	20 (69)
	Исключительно энтеральное вскармливание, n (%)	10 (34,5)
	Смешанное вскармливание, n (%)	12 (41,4)
	Гипопротеинемия/гипоальбуминемия, n (%)	27 (93,1)
	Инфузия альбумина, n (%)	20 (69,0)
Оперативные вмешательства в первый месяц жизни	Всего оперировано детей, n (%)	16 (55,2)
	– абдоминальные операции (НЭК, перфорация, стомы)	8 (27,6)
	– нейрохирургические вмешательства (НВД, шунты, пункции)	7 (24,1)
	– клипирование ОАП	3 (10,3)
	– другие (герниопластика и др.)	2 (6,9)
	Не оперированы в первый месяц, n (%)	13 (44,8)
Инфекционные осложнения и Ко-инфекции	Выделенные возбудители, n (%)	
	– <i>Klebsiella pneumoniae</i>	29 (100)
	– <i>Staphylococcus</i> spp. (<i>epidermidis</i> , <i>haemolyticus</i> , <i>hominis</i>)	18 (62,1)
	– <i>Candida</i> spp. (<i>albicans</i> , <i>parapsilosis</i>)	11 (37,9)
	– <i>Acinetobacter</i> spp. (<i>baumannii</i> , <i>pittii</i> , <i>nosocomialis</i>)	9 (31,0)
	– <i>Enterococcus</i> spp. (<i>faecalis</i> , <i>faecium</i>)	8 (27,6)
	– <i>Escherichia coli</i>	5 (17,2)
	– <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (13,8)
	– <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (13,8)
	– <i>Serratia marcescens</i>	3 (10,3)
	– <i>Enterobacter</i> spp. (<i>cloacae</i> , <i>hormaechei</i>)	3 (10,3)
	Клебсиеллезный сепсис, n (%)	9 (31,0)
	Вентрикулит, n (%)	6 (20,7)
	Менингит, n (%)	2 (6,9)
	Кандидемия, n (%)	4 (13,8)
Гемотрансфузии в первый месяц	Получали компоненты крови всего, n (%)	26 (89,7)
	– эритроцитарная взвесь	26 (89,7)
	– свежезамороженная плазма	18 (62,1)
	– тромбоконцентрат	11 (37,9)

Показатель		Значение
Антибактериальная терапия	Стартовая схема (Ампициллин/Сульбактам), n (%)	23 (79,3)
	Комбинация Меропенем+Полимиксин В, n (%)	29 (100)
	Другие антибиотики резерва, n (%):	
	– цефалоспорины III–IV поколения	27 (93,1)
	– аминогликозиды	28 (96,6)
	– ванкомицин	25 (86,2)
	– линезолид	12 (41,4)
	– фторхинолоны	9 (31,0)
	– фосфомицин	7 (24,1)
	– тигециклин	4 (13,8)
	Противогрибковая терапия, n (%)	22 (75,9)
Постконцептуальный возраст к 1 месяцу жизни, нед, Me [Q1; Q3]		30,8 [29; 33]
Исходы	Выписаны/переведены в отделения патологии новорожденных, n (%)	27 (93,1)
	Умерли, n (%)	2 (6,9)

Аntenатальный анамнез. У всех матерей во 2-й группе, отмечались осложнения беременности: угроза прерывания (64,3%), фетоплацентарная недостаточность (57,1%), инфекционно-воспалительные процессы (53,6%), гипертензивные расстройства (55,2%), эндокринная патология (25,0%).

Перинатальный период. Оценка по Апгар на 1-й минуте – $3,1 \pm 1,2$, на 5-й – $5,4 \pm 1,0$. Тяжелая асфиксия у 16 (57,1%). Сурфактант введен всем, повторно – 10 (34,5%).

Респираторная терапия. Длительность ИВЛ – 28 [20; 38] суток. Высокочастотная ИВЛ – у 8 (27,6%). Центральный катетер – у всех.

Нутритивная поддержка. ППП >14 сут – 20 (69%). Гипопротеинемия у 27 (93,1%), коррекция альбумином – 20 (69,0%).

Оперативные вмешательства. Оперированы 16 детей (55,2%): абдоминальные – 8 (27,6%), нейрохирургические – 7 (24,1%), клипирование

ГЗФАП – 3 (10,3%), прочие – 2 (6,9%). У детей с летальным исходом резекции кишечника не выполнялись (лишь одна лапаротомия с ревизией по поводу асцита без резекции), что согласуется с более низкой частотой НЭК III стадии в этой группе (10%) по сравнению с 3-й группой [59, 81]. Нейрохирургические вмешательства проведены у 7 детей. У одной из летальных пациенток диагностирована обширная паренхиматозно-подоболочечная гематома с масс-эффектом и окклюзионной гидроцефалией; оперативное вмешательство (НВД или шунтирование) признано невозможным из-за крайне тяжелого нестабильного состояния и выраженной коагулопатии [57, 120]. Лечение гидроцефалии у остальных детей ограничивалось консервативной терапией. ВПШ не было выполнено ни одному ребенку 2-й группы на госпитальном этапе в связи с высоким риском инфицирования СРКР [25, 68].

Инфекционные осложнения и Ко-инфекции. СРКР выявлен у 27 из 28 (96,4%). Сепсис – у 9 (31,0%), вентикулит – у 6 (20,7%), менингит – у 2 (6,9%). Ко-инфекция: стафилококки (62,1%), кандиды (37,9%), ацинетобактер (31,0%) и др.

Гемотрансфузии. Получали 26 (89,7%): эритроциты – 26, СЗП – 18, тромбоконцентрат – 11.

Антибактериальная терапия. Стартовая схема Ампициллин/Сульбактам у 23 (79,3%). Всем назначена комбинация Меропенем+Полимиксин В. Противогрибковая терапия – 22 (75,9%).

Место рождения и переводы. В Перинатальном центре родились 10 детей (34,5%), переведены из других стационаров 19 (65,5%). Медиана возраста на момент перевода – 28 суток [21; 35]. Причины переводов: хирургическая патология – 8 детей (42,1%) – врожденные пороки ЖКТ (атрезии, гастрошизис) – 3, НЭК с перфорацией – 3, другие хирургические заболевания – 2; тяжелая неврологическая патология – 6 детей (31,6%) – постгеморрагическая гидроцефалия, ВЖК III–IV степени; критические соматические состояния – 5 детей (26,3%) – некупируемая дыхательная недостаточность, септический шок. Высокий процент переводов (65,5%) коррелирует с максимальной частотой

CRKP-инфекции (96,4%), подтверждая значение межгоспитальной транспортировки в распространении полирезистентных штаммов [13, 27, 49].

Исходы. Выписаны 27 (93,1%), умерли 2 (6,9%): пациентка Ц. (27 0/7 нед., 850 г) – CRKP-сепсис + ЦМВ, ДВС, венитрикулит; пациент М. (26 0/7 нед., 900 г) – CRKP-сепсис, инвазивный кандидоз, печеночная недостаточность.

3.2.1. Детальная характеристика пациентов с летальным исходом

В таблице 6 представлена детальная характеристика двух пациентов 2-й группы с летальным исходом, включающая сведения о переводе из других стационаров, наличии задержки внутриутробного развития (ЗВУР), а также ключевые осложнения и объём выполненных хирургических вмешательств. Оба пациента были переведены в ПЦ СПбГПМУ в критическом состоянии на фоне генерализованной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами, и тяжёлой коморбидной патологии. Представленные данные подтверждают, что летальность в данной группе обусловлена не изолированным септическим процессом, а фатальными органными повреждениями, развившимися на фоне исходной незрелости и длительной интенсивной терапии.

Таблица 6 – Детальная характеристика пациентов с летальным исходом 2-й группы

Пациент	Перевод	ЗВУР	Ключевые моменты
Пациентка Ц.	Переведена из Грозного (в возрасте 1 мес. 12 сут)	Нет	850 г, 27 нед. Осложнения: ЦМВ-инфекция, CRKP + <i>Acinetobacter baumannii</i> , венитрикулит, массивное ВЖК, окклюзионная гидроцефалия, ДВС, ОПН (перитонеальный диализ). Операции: лапаротомия, имплантация перитонеального катетера.
Пациент М.	Переведён из Гатчины (в возрасте 2 мес. и через 3 нед. переведён в ОАРИТН)	Нет	900 г, 26 нед. Осложнения: ЦМВ-инфекция, CRKP, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , кандидемия, БЛД, лёгочная гипертензия, ДВС, ОПН (гемодиализ). Операции: лазеркоагуляция сетчатки, канюляция для диализа.

Пациентка Ц. Родилась в Республиканском перинатальном центре г. Грозный. *Переведена в ПЦ СПбГПМУ* в возрасте 1 мес. 12 суток в крайне тяжёлом состоянии (генерализованная инфекция с поражением ЦНС, полиорганная недостаточность). Масса при рождении 850 г (гестация 27 нед. 4/7, ЗВУР нет).

Аntenатальный анамнез: мать 20 лет, роды путём кесарева сечения в 27 нед. по поводу тяжёлой преэклампсии.

Перинатальные осложнения: тяжёлая асфиксия, РДС, анемия недоношенных.

Динамика после перевода: в возрасте 1 мес. 12 суток – генерализованный судорожный синдром, апноэ, тромбоцитопения до $37 \times 10^9/\text{л}$, гипокоагуляция, признаки вентрикулита по НСГ.

Инфекционные осложнения: микст-инфекция (*Klebsiella pneumoniae* + *Acinetobacter baumannii*) с панрезистентностью, ЦМВ-инфекция (IgM+, ДНК+), вентрикулит, менингоэнцефалит, сепсис.

Хирургические вмешательства:

- В 1 месяц и 14 дней– лапаротомия, ревизия брюшной полости (асцит).
- В возрасте 2 месяца– имплантация перитонеального катетера для заместительной почечной терапии.

Органые осложнения:

- ЦНС: внутричерепное кровоизлияние, окклюзионная гидроцефалия, масс-эффект.
- Дыхательная система: БЛД, ДН III, ИВЛ, ВЧО ИВЛ, инфуфляция NO.
- Сердечно-сосудистая система: лёгочная гипертензия (СДЛА до 67 мм рт. ст.), НК 2А.
- Почки: ОПН (перитонеальный диализ).
- Печень: неонатальный гепатит, цитолиз.
- ДВС-синдром (тромбоцитопения до $1 \times 10^9/\text{л}$, кровотечения).

Исход: в возрасте 3 мес. и 2 недели– прогрессирование полиорганной недостаточности, повторные эпизоды асистолии, реанимация без эффекта.

Заключительный диагноз: ЦМВ-болезнь, манифестная форма; генерализованная бактериальная микст-инфекция (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*) с поражением ЦНС и лёгких. Осложнения: полиорганная недостаточность, ДВС-синдром, ОПН, внутричерепное кровоизлияние, лёгочная гипертензия. Фон: недоношенность 27 нед., крайне малая масса тела.

Пациент М. Родился 29.07.2024 в Перинатальном центре г. Гатчина.

Переведён в ПЦ СПбГПМУ в возрасте 2 месяца (в отделение патологии новорождённых), через месяц переведён в ОАРИТН в связи с ухудшением состояния. Масса при рождении 900 г (гестация 26 нед. 6/7, ЗВУР нет), Апгар 3/5/7.

Аntenатальный анамнез: мать 36 лет, беременность 2-я (1-я – трубная), протекала с кольпитом, анемией, преждевременным излитием вод (безводный промежуток 314 ч). Роды путём кесарева сечения в 26 нед., хориоамнионит.

Перинатальные осложнения: тяжёлая асфиксия, РДС (сурфактант), длительная ИВЛ с формированием тяжёлой БЛД, эпизоды нарушения толерантности к энтеральному питанию.

Инфекционные осложнения:

- врождённая ЦМВ-инфекция (поражение печени, лёгких);
- инвазивный кандидоз (*Candida parapsilosis*);
- бактериальный сепсис (*K. pneumoniae*).

Органые осложнения:

- Дыхательная система: тяжёлая БЛД, лёгочная гипертензия (СДПЖ до 65 мм рт. ст.), ДН III, ИВЛ, ВЧО ИВЛ, инсуффляция NO, курсы DART.
- Сердечно-сосудистая система: персистирующая лёгочная гипертензия, НК 2Б, рефрактерная гипотензия (адреналин, норадреналин, левосимендан).
- Печень: острая печёночная недостаточность (АЛТ до 2839 ед/л, АСТ до 6275 ед/л).
- Почки: ОПН III (креатинин до 0,172 ммоль/л), заместительная почечная терапия гемодиализом

- ДВС-синдром (тромбоцитопения до $47 \times 10^9/\text{л}$, гипокоагуляция, желудочное кровотечение).
- ЦНС: перинатальное поражение, синдром угнетения.
- Другие: ретинопатия недоношенных II ст. (лазеркоагуляция 11.10.2024), пахово-мошоночная грыжа, синдром сгущения желчи.

Исход: в возрасте 4 месяца – прогрессирование полиорганной недостаточности, повторные эпизоды асистолии, реанимация без эффекта.

Заключительный диагноз: основное – смешанная бактериально-грибковая инфекция (*K. Pneumoniae*, *Candida parapsilosis*); конкурирующее – врождённая ЦМВ-инфекция с поражением печени и лёгких. Осложнения: полиорганная недостаточность, ДВС-синдром, ОПН, лёгочная гипертензия. Фон: недоношенность 26 нед., крайняя незрелость.

Таким образом, оба пациента 2-й группы имели крайне тяжёлую коморбидную патологию, генерализованные инфекции (бактериальные и вирусные), множественные органые осложнения и были переведены из других стационаров уже в критическом состоянии. Летальные исходы наступили на фоне полного объёма интенсивной терапии и были обусловлены не столько септическим процессом, сколько фатальными органными повреждениями, развившимися на фоне исходной незрелости и длительного агрессивного лечения.

3.3 Характеристика 3-й группы (ОНМТ, масса тела 1000–1500 г)

Третью группу составили 38 детей с массой тела 1000–1500 г (медиана 1200 [1100; 1450] г) и гестационным возрастом 28 0/7 – 37 6/7 недель (медиана 30 [28; 31] недель). Распределение представлено в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение пациентов 3-й группы по сроку гестации, категории массы тела и летальности

Срок гестации, нед	Центильная категория	Количество пациентов, n	Масса тела при рождении, г	Летальность, n (%)
27 0/7 – 27 6/7	СГВ	2	990, 1000	1 (50,0)
	КСГ	4	1100, 1200, 1260, 1450	1 (25,0)
	<i>Всего по сроку</i>	6	990–1450	2 (33,3)
28 0/7 – 28 6/7	СГВ	5	1000, 1000, 1100, 1100, 1100	1 (20,0)
	КСГ	5	1200, 1350, 1350, 1400, 1490	0 (0)
	<i>Всего по сроку</i>	10	1000–1490	1 (10,0)
29 0/7 – 29 6/7	СГВ	3	1080, 1200, 1200	1 (33,3)
	КСГ	2	1300, 1300	0 (0)
	<i>Всего по сроку</i>	5	1080–1300	1 (20,0)
30 0/7 – 30 6/7	СГВ	4	950, 1100, 1180, 1180	0 (0)
	КСГ	5	1430, 1450, 1500, 1500, 1500	0 (0)
	<i>Всего по сроку</i>	9	950–1500	0 (0)
31 0/7 – 31 6/7	СГВ	4	1080, 1100, 1150, 1200	1 (25,0)
	КСГ	3	1450, 1500, 1500	2 (66,7)
	<i>Всего по сроку</i>	7	1080–1500	3 (42,9)
32 0/7 – 32 6/7	СГВ	2	1430, 1500	2 (100)
	<i>Всего по сроку</i>	2	1430–1500	2 (100)
34 0/7 – 34 6/7	СГВ	1	1450	0 (0)
	<i>Всего по сроку</i>	1	1450	0 (0)
ИТОГО	СГВ	21 (55,3)	950–1500	6 (28,6)
	КСГ	17 (44,7)	1100–1500	3 (17,6)
	ВСЕГО	38 (100)	950–1500	9 (23,7)

Распределение детей 3-й группы по массе тела и гестационному возрасту показано на рисунках 5 и 6.

Группа 3 масса тела

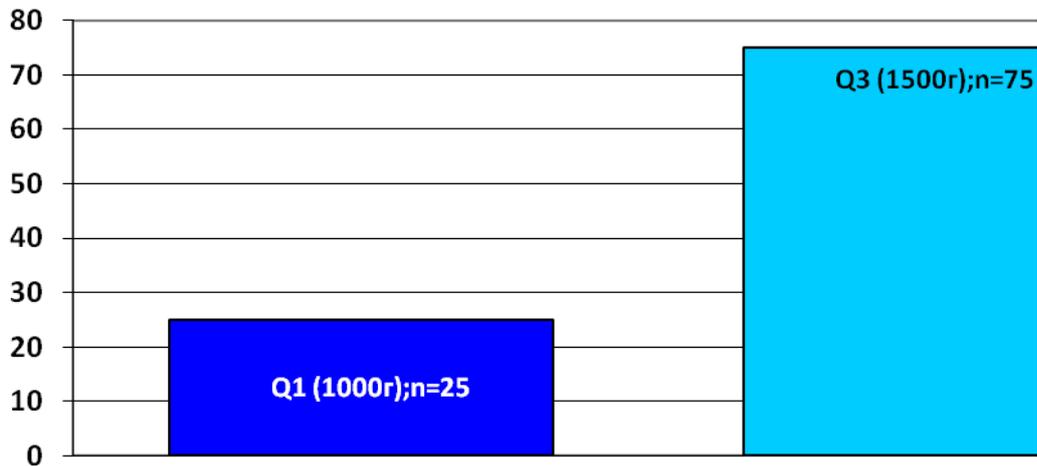


Рисунок 5 – Распределение детей 3-й группы по массе тела

Группа 3 недели гестации

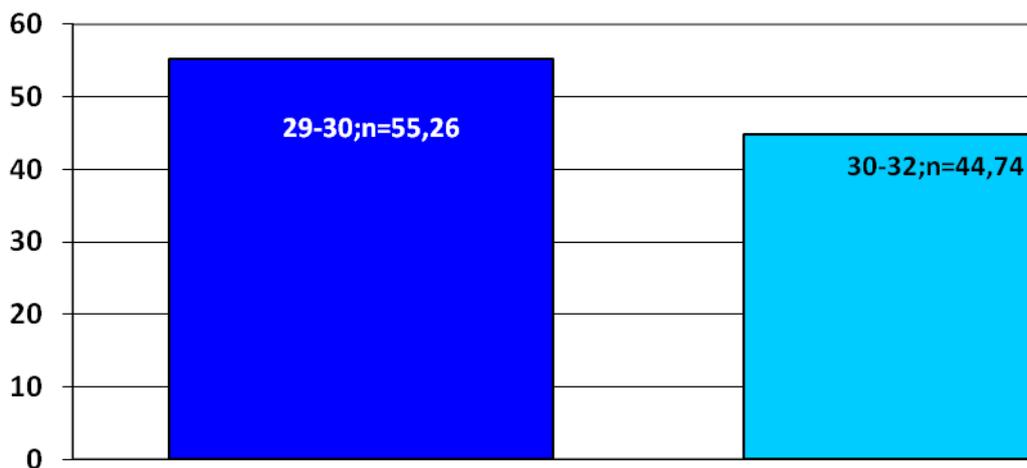


Рисунок 6 – Распределение детей 3-й группы по гестационному возрасту

Обобщенная клиническая характеристика пациентов 3-й группы, включающая данные антенатального анамнеза, перинатального периода, особенности респираторной терапии, нутритивной поддержки, спектр инфекционных осложнений, объем хирургических вмешательств и исходы, представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Сводная клиническая характеристика детей 3-й группы (ОНМТ, n=38)

Показатель	Значение
Антенатальный анамнез	
Осложнения беременности, n (%):	38 (100)
– фетоплацентарная недостаточность	22 (57,9)
– инфекционно-воспалительные процессы (кольпит, хориоамнионит, пиелонефрит, ОРВИ)	22 (57,9)
– гипертензивные расстройства	16 (42,1)
– угроза прерывания, ИЦН	13 (34,2)
– антенатально диагностированные ВПР	11 (28,9)
– эндокринная патология матери	7 (18,4)
– резус-конфликт, ГБП	4 (10,5)
– многоплодная беременность	4 (10,5)
– ЭКО/ИКСИ	4 (10,5)
Перинатальный период	
Оценка по Апгар, баллы (M±σ)	
– 1-я минута	3,5 ± 1,8
– 5-я минута	5,3 ± 1,5
– 10-я минута (n=18)	6,4 ± 1,0

Показатель	Значение
Тяжелая асфиксия (1–3 балла на 1 мин), n (%)	19 (50,0)
Умеренная асфиксия (4–5 баллов), n (%)	11 (28,9)
Место рождения	
Перинатальный центр СПбГПМУ, n (%)	11 (28,9)
Перевод из другого стационара, n (%)	27 (71,1)
Возраст при поступлении в ПЦ СПбГПМУ, сут, Me (min–max)	12 (0–75)
– поступили в первые 3 суток жизни, n (%)	11 (28,9)
– поступили на 4–28 сутки, n (%)	11 (28,9)
– поступили старше 1 месяца, n (%)	16 (42,2)
Респираторная терапия и сосудистый доступ	
Интубация трахеи и ИВЛ с рождения, n (%)	38 (100)
Введение сурфактанта, n (%)	35 (92,1)
Повторное введение сурфактанта, n (%)	12 (31,6)
Длительность инвазивной ИВЛ, сут, Me [Q1; Q3]	18 [12; 28]
Высокочастотная ИВЛ, n (%)	13 (34,2)
Установка центрального венозного катетера, n (%)	38 (100)
Нутритивная поддержка	
ППП >14 сут, n (%)	25 (66)
Гипопротеинемия/гипоальбуминемия, n (%)	31 (81,6)
Инфузия альбумина, n (%)	20 (52,6)
Оперативные вмешательства в первый месяц жизни	
Всего оперировано детей, n (%)	20 (52,6)
– абдоминальные операции (НЭК, непроходимость, стомы)	9 (23,7)
– нейрохирургические вмешательства (НВД, пункции)	7 (18,4)

Показатель	Значение
– торакальные операции (атрезия пищевода)	2 (5,3)
– другие (герниопластика, клипирование ОАП, холецистостомия, гастростомия)	5 (13,2)
Не оперированы в первый месяц, n (%)	18 (47,4)
Инфекционные осложнения и Ко-инфекции	
Выделенные возбудители, n (%):	
– <i>Klebsiella pneumoniae</i>	38 (100)
– <i>Staphylococcus</i> spp. (<i>epidermidis, aureus, haemolyticus</i>)	22 (57,9)
– <i>Escherichia coli</i>	13 (34,2)
– <i>Enterococcus</i> spp. (<i>faecalis, faecium</i>)	11 (28,9)
– <i>Acinetobacter</i> spp. (<i>baumannii, nosocomialis</i>)	11 (28,9)
– <i>Candida</i> spp. (<i>albicans, parapsilosis</i>)	11 (28,9)
– <i>Pseudomonas</i> spp. (<i>aeruginosa, putida</i>)	9 (23,7)
– <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	7 (18,4)
– <i>Enterobacter</i> spp. (<i>cloacae, hormaechei</i>)	5 (13,2)
– <i>Serratia marcescens</i>	4 (10,5)
– другие (<i>Burkholderia, Ralstonia, Elizabethkingia</i>)	6 (15,8)
Клебсиеллёзный сепсис, n (%)	16 (42,1)
Вентрикулит, n (%)	9 (23,7)
Перитонит, n (%)	4 (10,5)
ЦМВ-инфекция (врожденная), n (%)	4 (10,5)
Гемотрансфузии в первый месяц	
Получали компоненты крови всего, n (%)	31 (81,6)
– эритроцитарная взвесь	31 (81,6)

Показатель	Значение
– свежезамороженная плазма	22 (57,9)
– тромбоконцентрат	15 (39,5)
– криопреципитат	2 (5,3)
Антибактериальная терапия	
Стартовая схема (Ампициллин/Сульбактам), n (%)	25 (65,8)
Комбинация Меропенем+Полимиксин В, n (%)	38 (100)
Другие антибиотики резерва, n (%):	
– цефалоспорины III–IV поколения	33 (86,8)
– аминогликозиды	33 (86,8)
– ванкомицин	22 (57,9)
– линезолид	15 (39,5)
– фосфомицин	11 (28,9)
– метронидазол	13 (34,2)
– тигециклин	7 (18,4)
– сульфаниламиды	7 (18,4)
– фторхинолоны	7 (18,4)
Противогрибковая терапия, n (%)	27 (71,1)
Постконцептуальный возраст к 1 месяцу жизни, нед, Me [Q1; Q3]	33,0 [30; 36]
Исходы	
Выписаны/переведены в отделения патологии новорожденных, n (%)	29 (76,3)
Умерли, n (%)	9 (23,7)

Аntenатальный анамнез. Осложнения у всех матерей: фетоплацентарная недостаточность (57,9%), инфекции (57,9%), гипертензия (42,1%), угроза прерывания (34,2%), ВПР плода (28,9%).

Перинатальный период. Оценка по Апгар на 1-й минуте – $3,5 \pm 1,8$, на 5-й – $5,3 \pm 1,5$. Тяжелая асфиксия у 19 (50,0%). Сурфактант введен 35 (92,1%), повторно – 12 (31,6%).

Респираторная терапия. Длительность ИВЛ – 18 [12; 28] суток. Высокочастотная ИВЛ – у 13 (34,2%). Центральный катетер – у всех.

Нутритивная поддержка. ППП >14 сут – 25 (66%). Гипопротеинемия у 31 (81,6%), коррекция альбумином – 20 (52,6%).

Оперативные вмешательства. Оперированы 20 детей (52,6%): абдоминальные – 9 (23,7%), нейрохирургические – 7 (18,4%), торакальные – 2 (5,3%), клипирование ГЗФАП – 3 (7,9%), прочие – 5 (13,2%). Среди абдоминальных операций преобладали вмешательства по поводу НЭК III стадии и врожденных пороков ЖКТ. У пациентов с НЭК III стадии (n=11, оперированы 7) объем резекции кишечника варьировал от сегментарной (15–25 см) до субтотальной (>50 см). Всем детям с резекцией накладывались интестинальные стомы, которые функционировали от 2 до 12 недель (в среднем около 6 недель). У большинства выживших стомы впоследствии были закрыты. Нейрохирургические вмешательства выполнены у 7 детей по поводу постгеморрагической гидроцефалии на фоне ВЖК III–IV степени. Из-за высокого риска инфицирования шунтирующих систем СРКР (выделена у 89,2% пациентов этой группы) окончательное ВПШ в остром периоде не проводилось. Лечение гидроцефалии ограничивалось временными методами декомпрессии: НВД (n=5), люмбальными пункциями (n=4), вентрикулопункциями (n=2) [25, 68].

Инфекционные осложнения и Ко-инфекции. СРКР выявлен у 33 из 38 (86,8%). Сепсис – у 16 (42,1%), венитрикулит – у 9 (23,7%), перитонит – у 4 (10,5%). Ко-инфекция: стафилококки (57,9%), E. coli (34,2%), энтерококки (28,9%), ацинетобактер (28,9%), кандиды (28,9%) и др.

Гемотрансфузии. Получали 31 (81,6%): эритроциты – 31, СЗП – 22, тромбоконцентрат – 15.

Антибактериальная терапия. Стартовая схема у 25 (65,8%). Всем назначена комбинация Меропенем+Полимиксин В. Противогрибковая терапия – 27 (71,1%).

Место рождения и переводы. В Перинатальном центре родились 11 детей (28,9%), переведены из других стационаров 27 (71,1%). Медиана возраста на момент перевода – 22 суток [14, 31]. Причины переводов: хирургическая патология – 16 детей (59,3%) – осложненный НЭК с перфорацией – 7, врожденные пороки развития ЖКТ (атрезии, гастрошизис, омфалоцеле) – 5, другие хирургические заболевания – 4; тяжелая неврологическая патология – 6 детей (22,2%) – постгеморрагическая гидроцефалия; критические соматические состояния – 5 детей (18,5%) – крайне тяжелое течение РДС, нестабильная гемодинамика. Высокая частота хирургической патологии среди переведенных объясняет значительную долю послеоперационных осложнений и тяжелых инфекционных процессов, вызванных госпитальными штаммами *K. Pneumoniae*.

Исходы. Выписаны 29 (76,3%), умерли 9 (23,7%). Структура причин летальности в 3-й группе представлена на рисунке 7.



Рисунок 7 – структура летальности в 3-й группе

Для детального анализа летальных исходов в 3-й группе (ОНМТ) нами составлена расширенная характеристика всех 9 умерших пациентов, представленная в таблице 9; данная таблица включает сведения о переводе из других стационаров, наличии задержки внутриутробного развития (ЗВУР), объёме хирургических вмешательств и спектре инфекционных осложнений, что позволяет объективно оценить вклад коморбидной патологии в неблагоприятный исход.

Таблица 9 – Детальные причины летальных исходов в 3-й группе

Пациент (пол, масса/срок)	Перевод (возраст, откуда)	Центильная категория (ЗВУР)	Основные хирургические вмешательства	Инфекционные осложнения (в т.ч. СРКР)	Непосредственная причина смерти (полиорганная недостаточность на фоне...)
Пациент Б. (м, 1080 г, 31 нед.)	Да, 18-е сутки, из обл. больницы	СГВ (нет ЗВУР)	Лапаротомия, резекция 45 см тонкой кишки, энтеростомия (22-е сутки)	СРКР-сепсис, перитонит, ДВС	Полиорганная недостаточность на фоне тотального спаечного процесса, кишечной непроходимости и септического шока
Пациент Р. (м, 1000 г, 28 нед.)	Нет (родился в ПЦ)	СГВ	Лапаротомия (5-е сутки), релапаротомия по поводу несостоятельности анастомозов (20-е сутки)	Тотальный некроз культи кишки, СРКР-перитонит	Синдром короткой кишки, прогрессирующая полиорганная недостаточность, кахексия
Пациент П. (м, 1500 г, 31 нед.)	Да, 12-е сутки, из роддома	КСГ	Торакальная операция (коррекция ТАДЛВ), лапаротомия с резекцией кишки	СРКР-сепсис, перитонит	Кардиореспираторная недостаточность на фоне ВПС и септического шока
Пациентка О. (ж, 1490 г, 31 нед.)	Да, 25-е сутки, из обл. больницы	КСГ	Не оперирована	СРКР-сепсис, кандидемия	Печёночная кома (на фоне холестатического гепатита), полиорганная недостаточность

Пациент (пол, масса/срок)	Перевод (возраст, откуда)	Центильная категория (ЗВУР)	Основные хирургические вмешательства	Инфекционные осложнения (в т.ч. CRKP)	Непосредственная причина смерти (полиорганная недостаточность на фоне...)
Пациентка Ц. (ж, 1200 г, 27 нед.)	Да, 10-е сутки, из роддома	СГВ	Наружное вентрикулярное дренирование (28-е сутки)	CRKP-вентрикулит, сепсис, ЦМВ-инфекция	Отёк головного мозга на фоне некупируемого вентрикулита и ДВС-синдрома
Пациент Э. (м, 1500 г, 32 нед.)	Да, 30-е сутки, из хирургического стационара	КСГ	Релапаротомия, адгезиолизис (32-е сутки)	CRKP-сепсис, перитонит, ДВС	Синдром кишечной недостаточности, полиорганная недостаточность
Пациент Т. (м, 1430 г, 32 нед.)	Да, 22-е сутки, из обл. больницы	СГВ	Торакоцентез, дренирование плевральной полости (23-е сутки)	Вентилятор-ассоциированная пневмония (Klebsiella)	Гипоксическая энцефалопатия, полиорганная недостаточность
Пациентка П. (ж, 1000 г, 27 нед.)	Да, 8-е сутки, из роддома	СГВ	Лапаротомия, резекция кишки, илеостомия (10-е сутки); наружное вентрикулярное дренирование (30-е сутки)	CRKP-перитонит, вентрикулит, сепсис	Полиорганная недостаточность, некупируемый септический шок
Пациент К. (м, 1200 г, 29 нед.)	Нет (родился в ПЦ)	СГВ	Не оперирован	Рецидивирующая вентилятор-ассоциированная пневмония (Klebsiella, Acinetobacter), кандидоз	Дыхательная недостаточность на фоне тяжёлой БЛД и инфекции, ДВС-синдром

3.4 Ключевые факторы, определившие высокую летальность в группе ОНМТ

1. Особенности кумуляции хирургических осложнений у пациентов с ОНМТ. В отличие от детей с ЭНМТ, у которых ранняя летальность часто

обусловлена фатальными осложнениями первых дней жизни (критические ВЖК, рефрактерный РДС), пациенты с ОНМТ характеризуются большей исходной жизнеспособностью. Это создает феномен «накопления» тяжелой коморбидной патологии, требующей сложных хирургических вмешательств. В группе ОНМТ отмечена максимальная частота абдоминальных операций с резекцией кишечника (18,4% против 4,2% в 1-й группе), причем объем резекции варьировал от сегментарной до субтотальной. Именно хирургические осложнения (НЭК III стадии с перфорацией, несостоятельность анастомозов, спаечная непроходимость) стали непосредственной причиной летальных исходов у 6 из 9 умерших пациентов.

2. Критическая роль НЭК III стадии.

В группе ОНМТ зарегистрирована **наибольшая частота НЭК III стадии (28,9%)**, что более чем в 2 раза превышает показатели в группах ЭНМТ. НЭК III стадии выступил мощнейшим независимым предиктором летальности (OR 8,1; 95% ДИ 2,9–22,6). Сочетание НЭК с СРКР-инфекцией создало фатальную комбинацию: все пациенты с перфоративным НЭК на фоне карбапенем-резистентной инфекции погибли, несмотря на хирургическое лечение, что подтверждает данные литературы о синергизме этих факторов [42, 81].

3. Наибольшая тяжесть гематологических нарушений.

В группе ОНМТ зафиксированы наиболее глубокие лабораторные сдвиги:

- Медиана уровня тромбоцитов – $25 \times 10^9/\text{л}$ (против $52 \times 10^9/\text{л}$ в 1-й группе и $68 \times 10^9/\text{л}$ во 2-й группе);
- Частота тромбоцитопении $< 50 \times 10^9/\text{л}$ – 58%;
- Частота лейкопении $< 4 \times 10^9/\text{л}$ – 45%;
- Медиана СРБ – 122 мг/л (против 84 и 76 мг/л в группах ЭНМТ).

Тяжелая тромбоцитопения ($< 30 \times 10^9/\text{л}$) стала независимым предиктором летальности с OR 4,5 (1,8–11,2), отражая степень эндотелиальной дисфункции и ДВС-синдрома, характерных для молниеносного течения грамотрицательного сепсиса [87, 115].

4. Высочайшая распространенность CRKP.

Частота карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* в группе ОНМТ достигла 89,2%, что сопоставимо со 2-й группой (96,4%) и значительно превышает показатели 1-й группы (60,9%). CRKP-инфекция стала независимым фактором риска с OR 13,4, при этом CRKP-сепсис (генерализованная форма) ассоциировался с наибольшим риском (OR 9,4; 3,3–26,8). Это подтверждает, что в условиях высокой резистентности именно способность возбудителя к диссеминации определяет фатальный исход.

5. Максимальная частота отсрочки адекватной терапии.

В группе ОНМТ зарегистрирована наибольшая доля пациентов, у которых начало комбинированной терапии Меропенем+Полимиксин В было отложено более чем на 48 часов от момента первого высева *K. pneumoniae* — 13,2% (5 из 38). Критически важно, что все 5 пациентов с отсрочкой погибли, тогда как среди 29 пациентов, получивших терапию своевременно, летальных исходов не было ($p < 0,001$). Это наиболее убедительное доказательство «терапевтического окна» в 48 часов, превышение которого в группе ОНМТ фатально.

6. Полиморбидность и полиорганная дисфункция.

У умерших пациентов 3-й группы зарегистрировано сочетание нескольких критических состояний: НЭК III стадии + CRKP-сепсис + ДВС-синдром + дыхательная недостаточность III степени (88,9%) + печеночная недостаточность (холестатический гепатит). Такая полиорганная дисфункция, усугубленная длительным парентеральным питанием (ППП >14 суток у 66% пациентов), создала «порочный круг», в котором ни один из методов терапии не мог быть достаточно эффективным без ранней эрадикации возбудителя.

Таким образом, наиболее высокая летальность в группе ОНМТ (23,7%) обусловлена не просто тяжестью инфекционного процесса, а уникальным сочетанием факторов:

1. **Хирургическая уязвимость** — высокая частота НЭК III стадии с обширными резекциями кишечника.

2. **Максимальная резистентность возбудителя** — доминирование CRKP-штаммов (89,2%).
3. **Наибольшая тяжесть органичных нарушений** — глубокая тромбоцитопения, лейкопения, гипербилирубинемия.
4. **Критическая задержка терапии** — у 13,2% пациентов отсрочка >48 часов, что привело к 100% летальности в этой подгруппе.
5. **Синергизм патологических процессов** — НЭЖ + CRKP + ДВС + полиорганная недостаточность, создавший неблагоприятный фон для эрадикации инфекции.

Полученные данные обосновывают необходимость максимальной настороженности в отношении развития НЭЖ у детей с ОНМТ, незамедлительного назначения комбинированной терапии Меропенем+Полимиксин В при первом подозрении на CRKP-инфекцию и ранней радикальной хирургической тактики при абдоминальных осложнениях. Именно в этой группе своевременность терапии становится решающим фактором, разделяющим жизнь и смерть.

3.5 Характеристика 4-й группы (доношенные новорожденные)

Четвертую группу составили 32 доношенных ребенка с гестационным возрастом 37 0/7 – 41 6/7 недель (медиана 38 [38; 39] недель) и массой тела при рождении 3080–4650 г (медиана 3550 [3450; 3775] г). Распределение по массе и гестационному возрасту представлено на рисунках 8 и 9.

Группа 4 масса тела

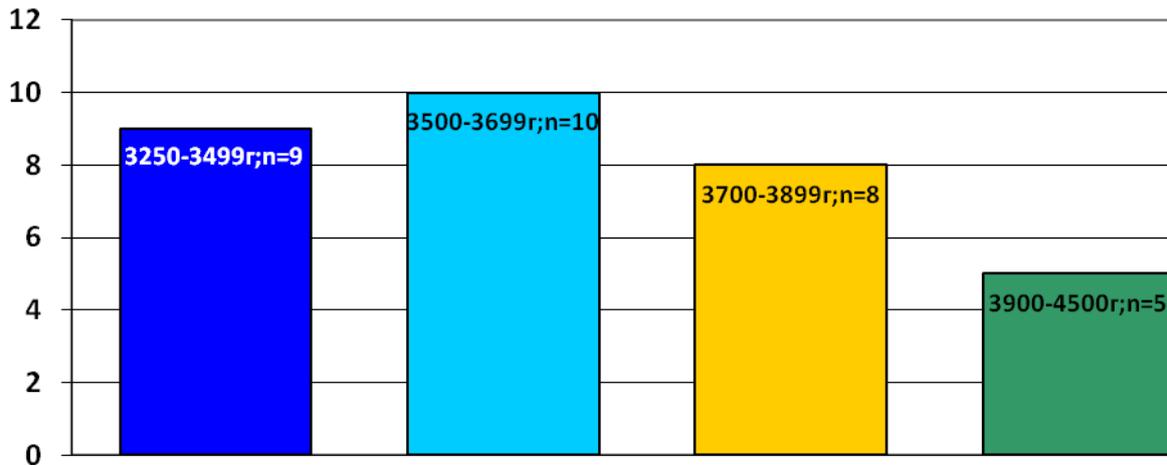


Рисунок 8– Распределение детей 4-й группы по массе тела

Группа 4 недели гестации

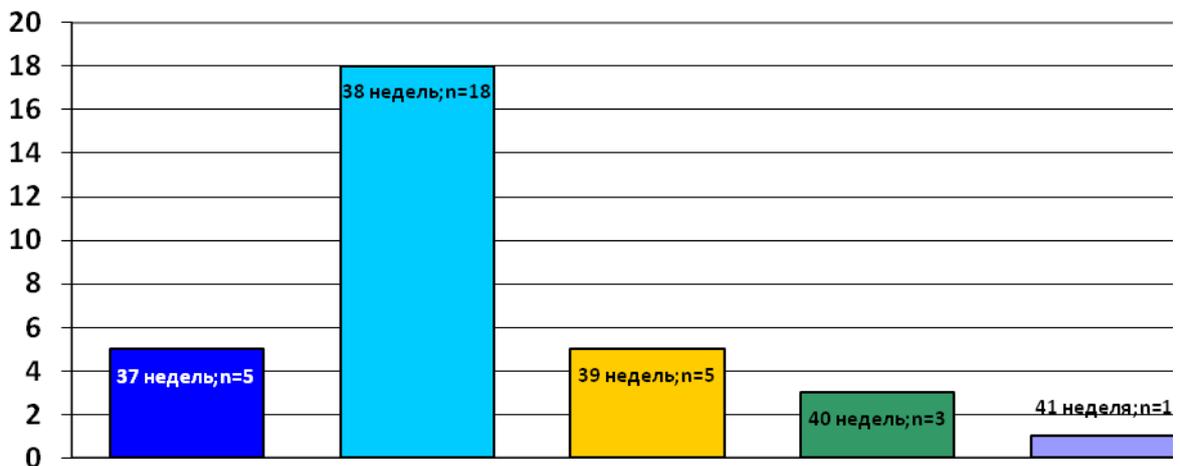


Рисунок 9 – Распределение детей 4-й группы по гестационному возрасту

Обобщенная клиническая характеристика пациентов 4-й группы, включающая данные антенатального анамнеза, перинатального периода, особенности респираторной терапии, нутритивной поддержки, спектр

инфекционных осложнений, объем хирургических вмешательств и исходы, представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Сводная клиническая характеристика доношенных новорожденных (n=32)

Показатель	Значение
Аntenатальный анамнез	
Осложнения беременности, n (%):	30 (93,8)
– инфекционно-воспалительные процессы	20 (66,7)
– эндокринная патология матери (ГСД, гипотиреоз, АИТ, ожирение)	17 (57,1)
– плацентарные нарушения (ХФПН, ЗРП, НМПК, маловодие)	13 (42,9)
– отягощённый акушерский анамнез	11 (38,1)
– угроза прерывания, ИЦН	9 (28,6)
– гипертензивные расстройства	6 (19,0)
– антенатально диагностированные ВПР плода	26 (81,3)
– ЭКО/ИКСИ	1 (4,8)
Перинатальный период	
Оценка по Апгар, баллы (M±σ)	
– 1-я минута	6,4 ± 1,5
– 5-я минута	7,3 ± 1,0
Умеренная гипоксия (4–5 баллов на 1 мин), n (%)	7 (21,9)
Место рождения	
Перинатальный центр СПбГПМУ, n (%)	20 (62,5)
Перевод из другого стационара, n (%)	12 (37,5)
Респираторная терапия и сосудистый доступ	

Показатель	Значение
Интубация трахеи и ИВЛ с рождения, n (%)	20 (62,5)
Введение сурфактанта, n (%)	2 (6,3)
Длительность инвазивной ИВЛ, сут, Me [Q1; Q3]	5 [2; 10]
Высокочастотная ИВЛ, n (%)	5 (15,6)
Неинвазивная респираторная поддержка (nCPAP, HFNC), n (%)	13 (40,6)
Установка центрального венозного катетера, n (%)	28 (87,5)
Нутритивная поддержка	
ППП >7 сут, n (%)	16 (50,0)
ППП >14 сут, n (%)	7 (21,9)
Гипопротеинемия/гипоальбуминемия, n (%)	21 (65,6)
Инфузия альбумина, n (%)	13 (40,6)
Исключительно энтеральное вскармливание к концу 1-го месяца, n (%)	19 (59,4)
Оперативные вмешательства в первый месяц жизни	
Всего оперировано детей, n (%)	26 (81,3)
– абдоминальные операции (лапаротомия, резекция кишки, стомы при кишечной непроходимости, атрезии ануса)	7 (21,9)
– торакальные операции (пластика диафрагмы, коррекция атрезии пищевода)	7 (21,9)
– нейрохирургические вмешательства (пластика миеломенингоцеле, НВД, ВПШ, эмболизация сосудов)	8 (25,0)
– другие (гастростомия, уретеростомия, удаление тератомы, марсупиализация кисты гортани)	8 (25,0)
– клипирование ОАП	1 (3,1)
Два и более оперативных вмешательства в первый месяц, n (%)	7 (21,9)
Инфекционные осложнения и Ко-инфекции	

Показатель	Значение
Выделенные возбудители, n (%):	
– <i>Klebsiella pneumoniae</i>	32 (100)
– <i>Staphylococcus</i> spp.	17 (53,1)
– <i>Acinetobacter</i> spp.	10 (31,3)
– <i>Enterococcus</i> spp.	9 (28,1)
– <i>Escherichia coli</i>	8 (25,0)
– <i>Candida</i> spp.	8 (25,0)
– <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (18,8)
– <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6 (18,8)
– другие	9 (28,1)
Сепсис (<i>Klebsiella</i>), n (%)	8 (25,0)
Пневмония, n (%)	17 (53,1)
Инфекция мочевыводящих путей, n (%)	8 (25,0)
Гемотрансфузии в первый месяц	
Получали компоненты крови всего, n (%)	22 (68,8)
– эритроцитарная взвесь	22 (68,8)
– свежемороженая плазма	13 (40,6)
– тромбоконцентрат	7 (21,9)
Антибактериальная терапия	
Стартовая схема (Ампициллин/Сульбактам), n (%)	22 (68,8)
Комбинация Меропенем+Полимиксин В, n (%)	32 (100)
Другие антибиотики резерва, n (%):	
– карбапенемы	25 (78,1)
– цефалоспорины III–IV поколения	22 (68,8)

Показатель	Значение
– аминогликозиды	29 (90,6)
– ванкомицин	16 (50,0)
– полимиксины	11 (34,4)
– линезолид	7 (21,9)
– фторхинолоны	6 (18,8)
– метронидазол	9 (28,1)
Противогрибковая терапия, n (%)	16 (50,0)
Среднее количество смен антибиотиков на одного пациента	3,5
Исходы	
Выписаны/переведены в отделения патологии новорожденных, n (%)	28 (87,5)
Переведены в профильные отделения (нейрохирургическое, кардиохирургическое), n (%)	4 (12,5)
Летальность, n (%)	0 (0)

Аntenатальный анамнез. Осложнения беременности у 30 (93,8%): инфекции (66,7%), эндокринная патология (57,1%), плацентарные нарушения (42,9%), ВПР плода (81,3%).

Перинатальный период. Оценка по Апгар на 1-й минуте – $6,4 \pm 1,5$, на 5-й – $7,3 \pm 1,0$. Умеренная гипоксия у 7 (21,9%). Интубация и ИВЛ потребовались 20 (62,5%) в связи с хирургической патологией. Длительность ИВЛ – 5 [2; 10] суток. Центральный катетер – у 28 (87,5%).

Нутритивная поддержка. ППП >14 сут – 7 (21,9%). Гипопротеинемия у 21 (65,6%), коррекция альбумином – 13 (40,6%).

Оперативные вмешательства. Оперированы 26 (81,3%): абдоминальные – 7 (21,9%), торакальные – 7 (21,9%), нейрохирургические – 8 (25,0%), клипирование ГЗФАП – 1 (3,1%), прочие – 8 (25,0%). У 7 детей (21,9%) выполнено два и более вмешательства.

Инфекционные осложнения и Ко-инфекции. CRKP выявлен у 11 из 32 (34,4%). Сепсис – у 8 (25,0%), пневмония – у 17 (53,1%), ИМВП – у 8 (25,0%). Ко-инфекция: стафилококки (53,1%), ацинетобактер (31,3%), энтерококки (28,1%), E. coli (25,0%), кандиды (25,0%).

Гемотрансфузии. Получали 22 (68,8%): эритроциты – 22, СЗП – 13, тромбоконцентрат – 7.

Антибактериальная терапия. Стартовая схема Ампициллин/Сульбактам у 22 (68,8%). Всем назначалась комбинация-резерва: Меропенем+Полимиксин В. Противогрибковая терапия – 16 (50,0%).

Место рождения и переводы. В Перинатальном центре родились 20 детей (62,5%), переведены из других стационаров 12 (37,5%). Несмотря на значительную долю переводов, высокую частоту врождённых пороков развития (81,3%) и оперативных вмешательств (81,3%), летальность в этой группе отсутствует. Это подчеркивает, что, хотя доношенные новорожденные также находятся в критическом состоянии и подвержены риску нозокомиальных инфекций, их относительно более зрелая иммунная система и большие компенсаторные возможности позволяют эффективнее справляться с инфекционным процессом по сравнению с недоношенными детьми.

Исходы. Все дети выписаны или переведены в профильные отделения. Летальных исходов не было.

3.5 Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в группах

Для объективной оценки тяжести состояния и особенностей течения инфекции проведено сравнение ключевых параметров между группами, представленными в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика групп новорожденных с генерализованной клебсиеллезной инфекцией

Параметр	1-я группа (ЭНМТ- 24) n=24	2-я группа (ЭНМТ- 29) n=29	3-я группа (ОНМТ- 38) n=38	4-я группа (доношенные) n=32
Демография				
Гестационный возраст, нед, Me [Q1; Q3]	23 0/7–27 6/7 (25 [24;26])	27 0/7–28 6/7 (27 [27;28])	28 0/7–37 6/7 (30 [28;31])	37 0/7–41 6/7 (38 [38;39])
Масса тела при рождении, г, Me [Q1; Q3]	648 [580; 690]	860 [800; 900]	1200 [1100; 1450]	3550 [3450; 3775]
Мужской пол, n (%)	14 (58,3)	15 (51,7)	21 (55,3)	18 (56,3)
Кесарево сечение, n (%)	22 (91,7)	23 (79,3)	35 (94,6)	17 (53,1)
Оценка по Апгар на 1-й минуте, Me [Q1; Q3]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	4 [2; 5]	7 [6; 8]
Место рождения				
Родились в ПЦ СПбГПМУ, n (%)	7 (29,2)	10 (34,5)	11 (28,9)	20 (62,5)
Переведены из других стационаров, n (%)	17 (70,8)	19 (65,5)	27 (71,1)	12 (37,5)
Лабораторные маркеры				
Тромбоциты (мин.), $\times 10^9/\text{л}$, Me [Q1; Q3]	52 [40; 75]	68 [55; 90]	25 [18; 45]	145 [120; 240]
Тромбоцитопения $<50 \times 10^9/\text{л}$, n (%)	12 (57)	8 (28)	22 (58)	0 (0)
СРБ (макс.), мг/л, Me [Q1; Q3]	84 [56; 120]	76 [50; 110]	122 [85; 198]	32 [15; 68]
СРБ >100 мг/л, n (%)	12 (57)	10 (34)	28 (74)	8 (25)
Лейкоциты (мин.), $\times 10^9/\text{л}$, Me	6,5 [4,2;	7,1 [5,0;	4,2 [2,8;	8,5 [6,0; 12,0]

Параметр	1-я группа (ЭНМТ- 24) n=24	2-я группа (ЭНМТ- 29) n=29	3-я группа (ОНМТ- 38) n=38	4-я группа (доношенные) n=32
[Q1; Q3]	9,8]	10,2]	6,5]	
Лейкопения $<4 \times 10^9/\text{л}$, n (%)	4 (17)	3 (10)	17 (45)	0 (0)
Инфекционные характеристики				
СРКР-инфекция, n (%)	14/23 (60,9)	27/28 (96,4)	33/37 (89,2)	11/32 (34,4)
НЭЖ II–III стадии, n (%)	8 (33,3)	10 (34)	11 (28,9)	12 (37,5)
НЭЖ III стадии, n (%)	3 (12,5)	3 (10)	11 (28,9)	0 (0)
Сепсис (Klebsiella), n (%)	6 (25,0)	9 (31,0)	16 (42,1)	8 (25,0)
ВЖК III степени, n (%)	5 (20,8)	4 (13,8)	9 (23,7)	0 (0)
БЛД, n (%)	18 (75)	15 (52)	18 (47)	0 (0)
ДН III степени (ИВЛ), n (%)	24 (100)	26 (90)	34 (89)	13 (40,6)
Болезни незрелости				
ГЗФАП (клипирование), n (%)	4 (16,7)	3 (10,3)	3 (7,9)	1 (3,1)
Факторы лечения				
ППП >14 сут, n (%)	18 (75)	20 (69)	25 (66)	7 (21,9)
Длительность ИВЛ, сут, Me [Q1; Q3]	32 [25; 45]	28 [20; 38]	18 [12; 28]	5 [2; 10]
АБТ резерва (Меропенем+Полимиксин В), n (%)	24 (100)	29 (100)	38 (100)	32 (100)
Отсрочка АБТ резерва >48 ч, n (%)	1 (4,2)	2 (6,9)	5 (13,2)	4 (12,5)
Хирургические	6 (25)	12 (41)	19 (50)	26 (81,3)

Параметр	1-я группа (ЭНМТ- 24) n=24	2-я группа (ЭНМТ- 29) n=29	3-я группа (ОНМТ- 38) n=38	4-я группа (доношенные) n=32
вмешательства, n (%)				
Гемотрансфузии, n (%)	21 (87,5)	26 (89,7)	31 (81,6)	22 (68,8)
Исходы				
Летальность, n (%)	3 (12,5)	2 (6,9)	9 (23,7)	0 (0)

Для наглядной визуализации градиента тяжести патологии, ассоциированной с незрелостью, на рисунке 10 представлена частота основных «болезней незрелости» и их хирургических последствий в исследуемых группах. Отчетливо прослеживается обратная зависимость между гестационным возрастом и частотой бронхолегочной дисплазии (БЛД), тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК III ст.), некротизирующего энтероколита III стадии (НЭК III), а также необходимостью хирургического клипирования гемодинамически значимого функционирующего артериального протока (ГЗФАП). Максимальная частота этих осложнений, закономерно снижающаяся от группы ЭНМТ-1 к группе доношенных, подчеркивает фундаментальную роль морфофункциональной незрелости как основы для реализации тяжелого инфекционного процесса и развития полиорганной дисфункции.

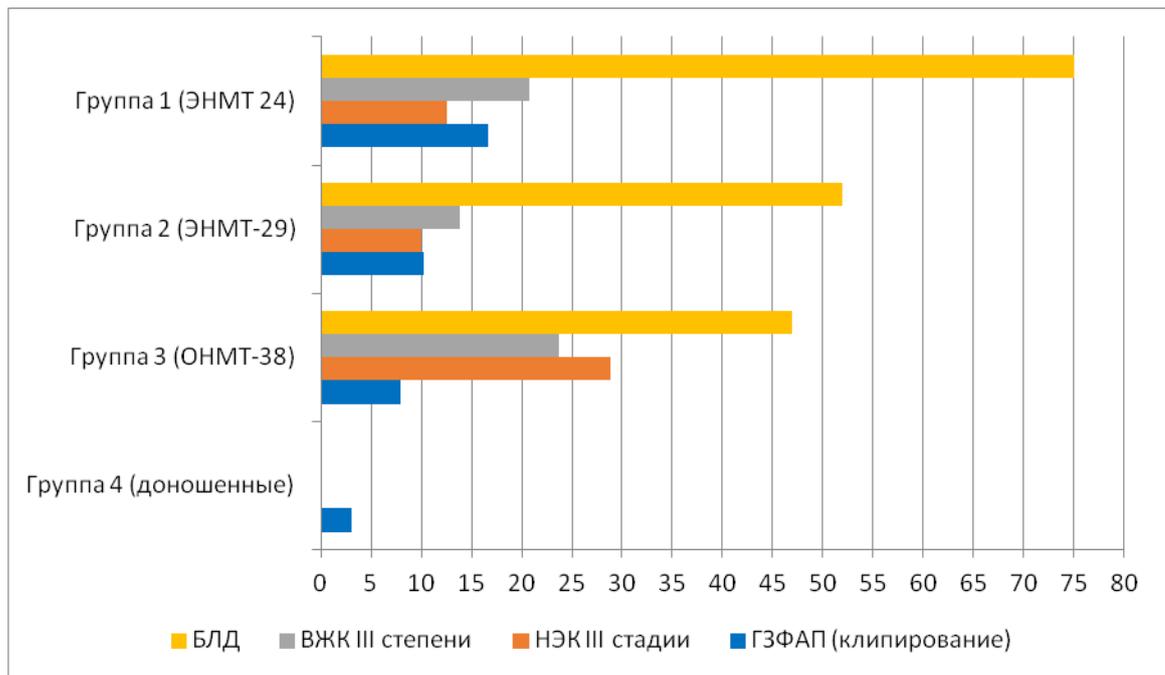


Рисунок 10 – Частота основных осложнений новорожденных детей в исследуемых группах

Отдельного внимания заслуживает анализ частоты переводов пациентов из других стационаров, поскольку этот фактор может существенно влиять на микробиологический пейзаж и риск инфицирования полирезистентными штаммами *K. pneumoniae*. Соответствующие данные представлены в таблице 12 и на рисунке 11.

Таблица 12 – Частота переводов из других стационаров в исследуемых группах

Группа	Родились в ПЦ СПбГПМУ, n (%)	Переведены из других стационаров, n (%)
1-я (ЭНМТ-24, n=24)	7 (29,2)	17 (70,8)
2-я (ЭНМТ-29, n=29)	10 (34,5)	19 (65,5)
3-я (ОНМТ-38, n=38)	11 (28,9)	27 (71,1)
4-я (доношенные, n=32)	20 (62,5)	12 (37,5)

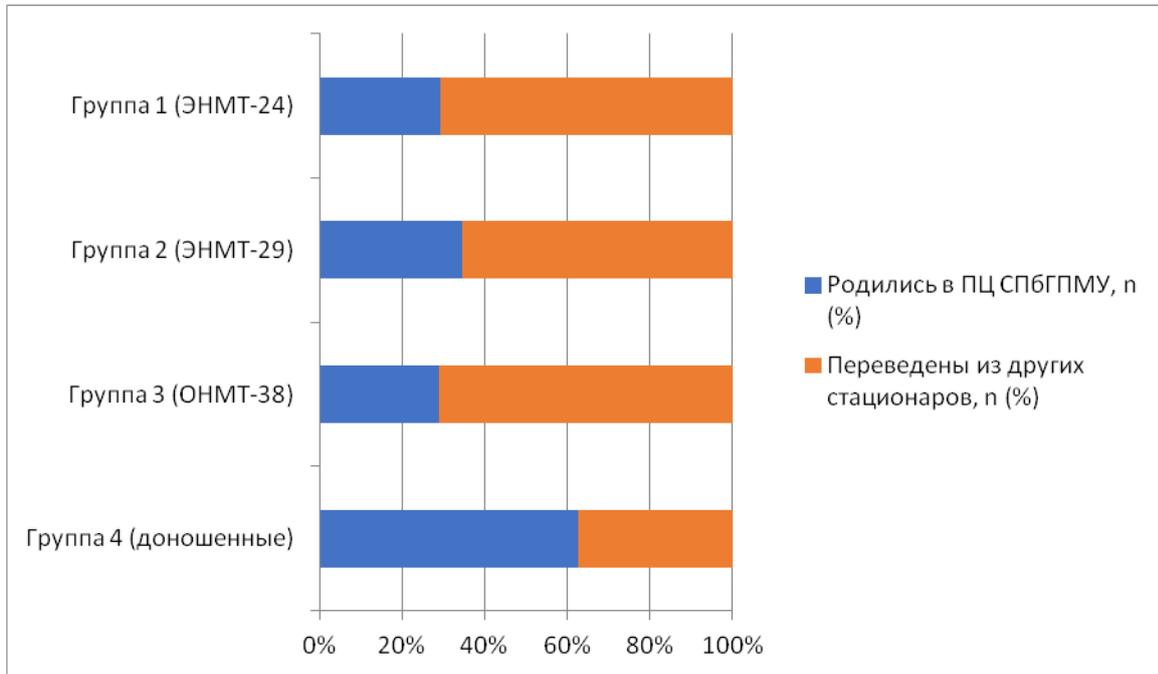


Рисунок 11 – Доля пациентов, переведенных из других стационаров, в исследуемых группах

Как видно из представленных данных, доля переведённых пациентов была максимальной в группах недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, достигая 70–71%, и значительно ниже (37,5%) среди доношенных. Высокий процент переводов среди недоношенных коррелирует с наибольшей частотой выявления карбапенем-резистентных штаммов *K. pneumoniae* (CRKP) в этих группах – 60,9–96,4%, тогда как у доношенных, несмотря на значительную долю переводов (37,5%), частота CRKP составила лишь 34,4%. Это подтверждает, что межгоспитальная транспортировка является важным фактором риска заноса и распространения полирезистентных госпитальных клонов *K. pneumoniae* в отделениях реанимации новорожденных, однако реализация этого риска в полной мере проявляется только на фоне незрелости организма. Полученные данные обосновывают необходимость усиления эпидемиологического контроля при переводах, включая обязательный скрининг на носительство резистентных штаммов.

На рисунке 12 представлено обобщенное распределение пациентов всех групп по гестационному возрасту и массе тела при рождении.

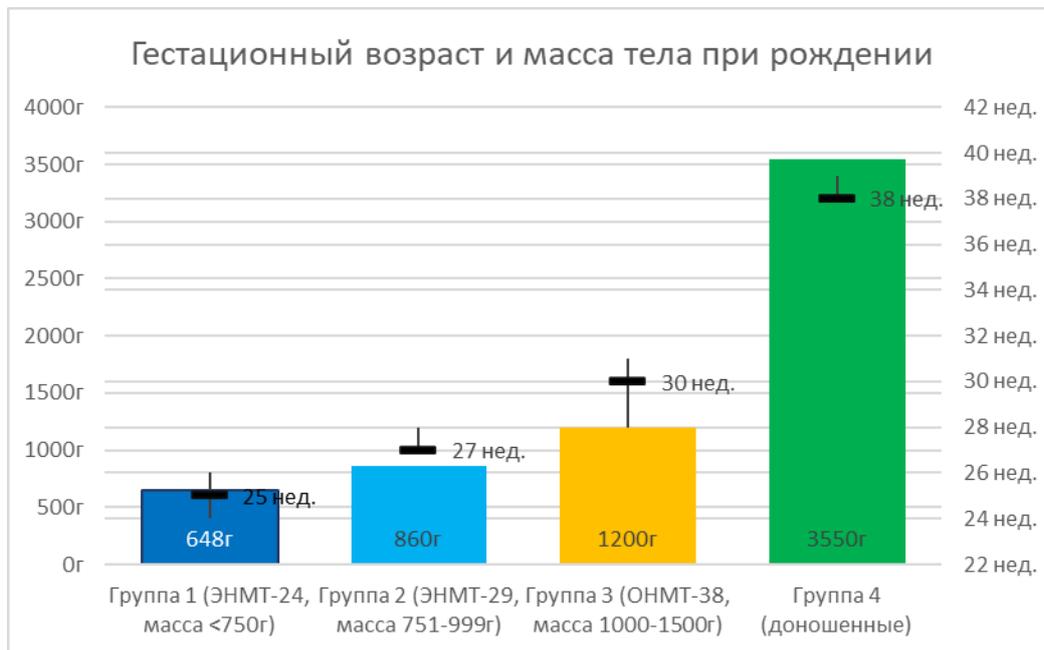


Рисунок 12 – Гестационный возраст и масса тела при рождении в исследуемых группах

Соотношение долей детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), соответствующей (СГВ) и крупной к сроку гестации (КСГ) массой тела в исследуемых группах отражено на рисунке 13.

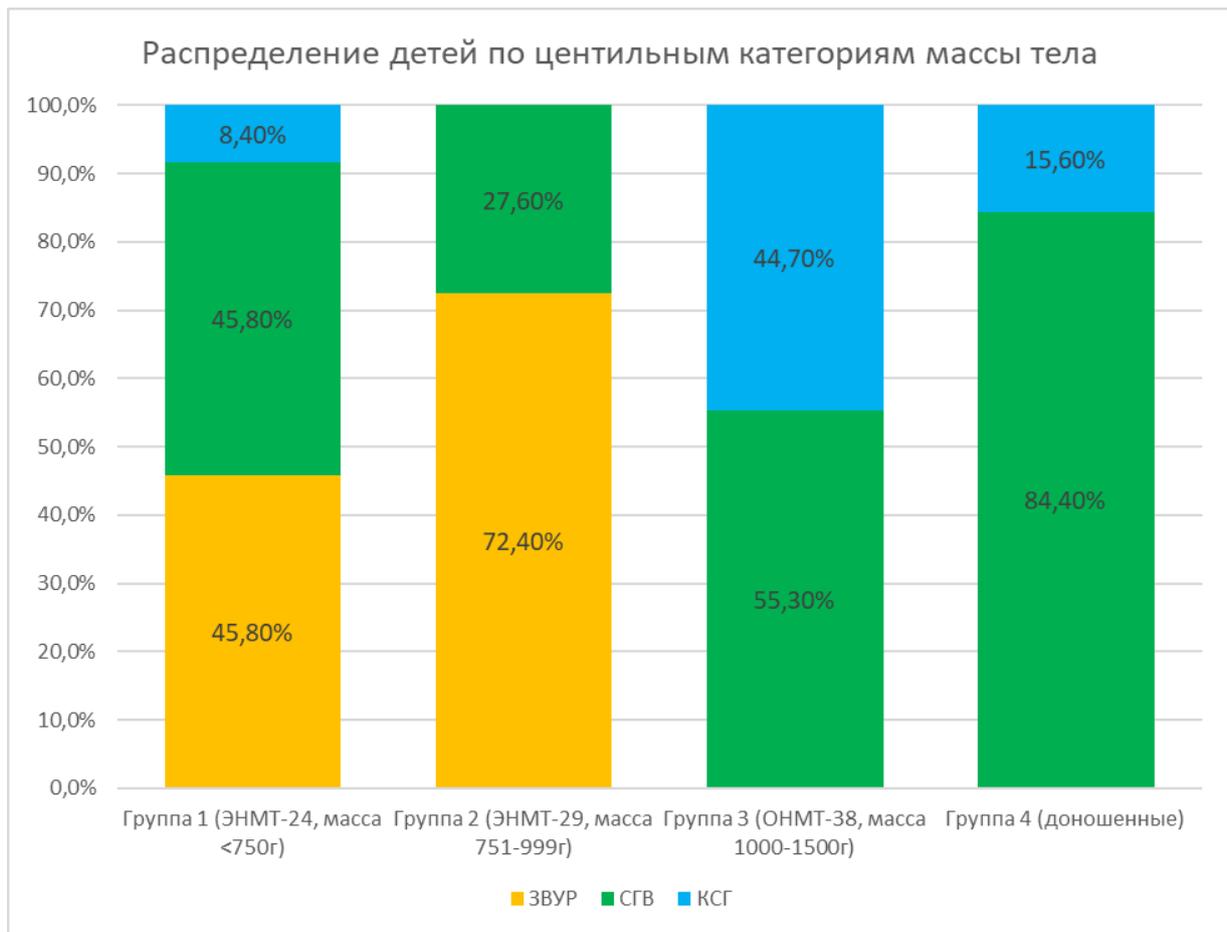
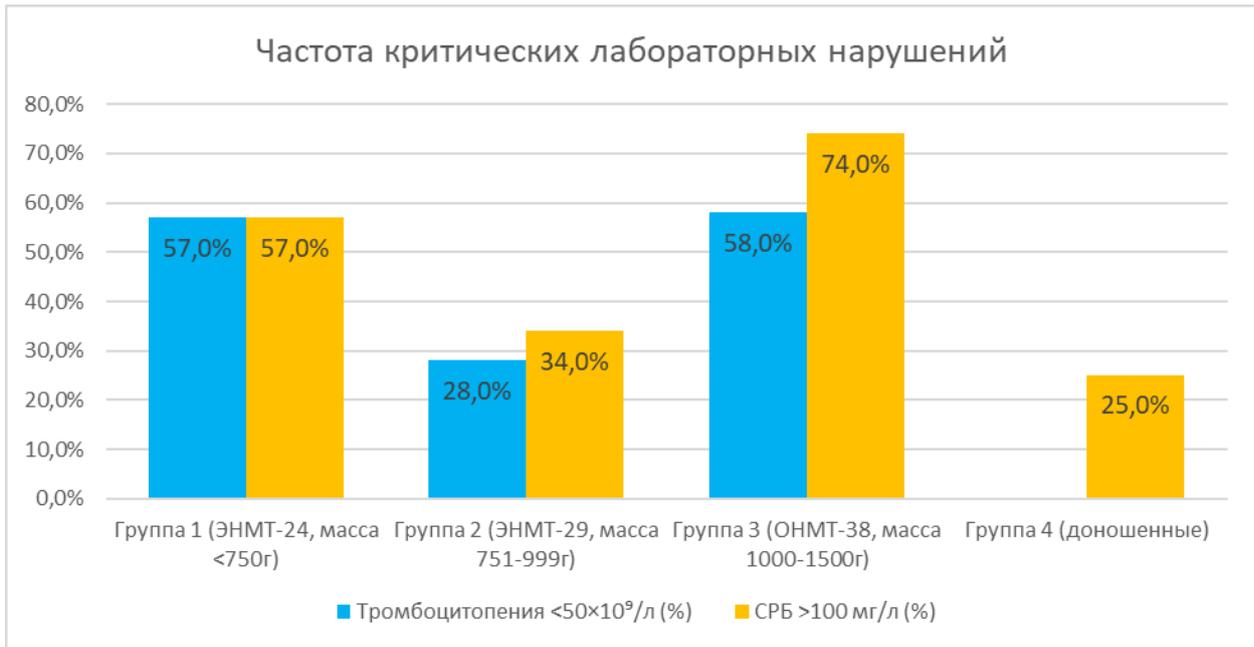


Рисунок 13 – Распределение детей по центильным категориям массы тела при рождении в группах

Для наглядного сопоставления частоты ключевых лабораторных нарушений на рисунке 14 представлены доли пациентов с тромбоцитопенией $<50 \times 10^9/\text{л}$ и уровнем СРБ >100 мг/л в каждой группе.



**Рисунок 14 – Частота тромбоцитопении ($<50 \times 10^9 / \text{л}$)
и повышения СРБ ($>100 \text{ мг/л}$) в группах**

Для наглядного сопоставления основных инфекционных осложнений и тяжёлых неврологических нарушений на рисунке 15 представлена частота НЭК II–III стадии, сепсиса и ВЖК III степени в каждой группе.

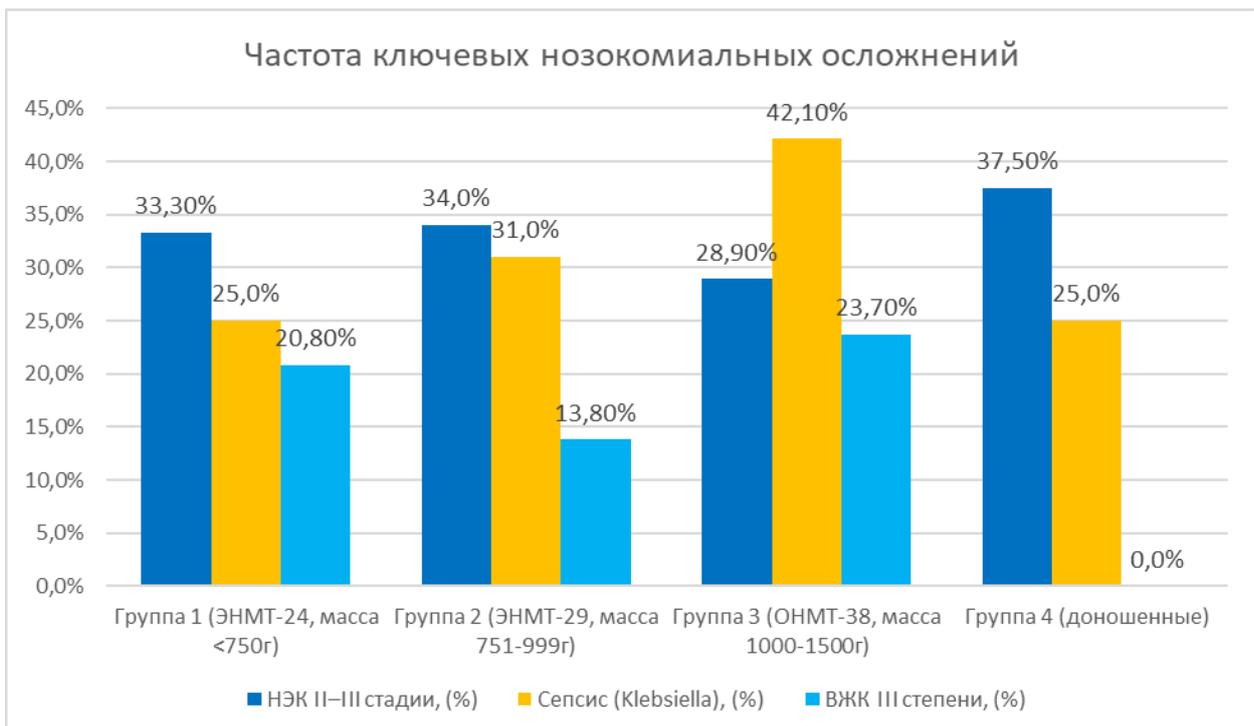


Рисунок 15 – Частота некротизирующего энтероколита II–III стадии, сепсиса и внутрижелудочковых кровоизлияний III степени в группах

Для наглядного сопоставления основных ятрогенных факторов риска на рисунке 16 представлена частота длительного парентерального питания, отсрочки адекватной антибактериальной терапии и хирургических вмешательств в каждой группе.

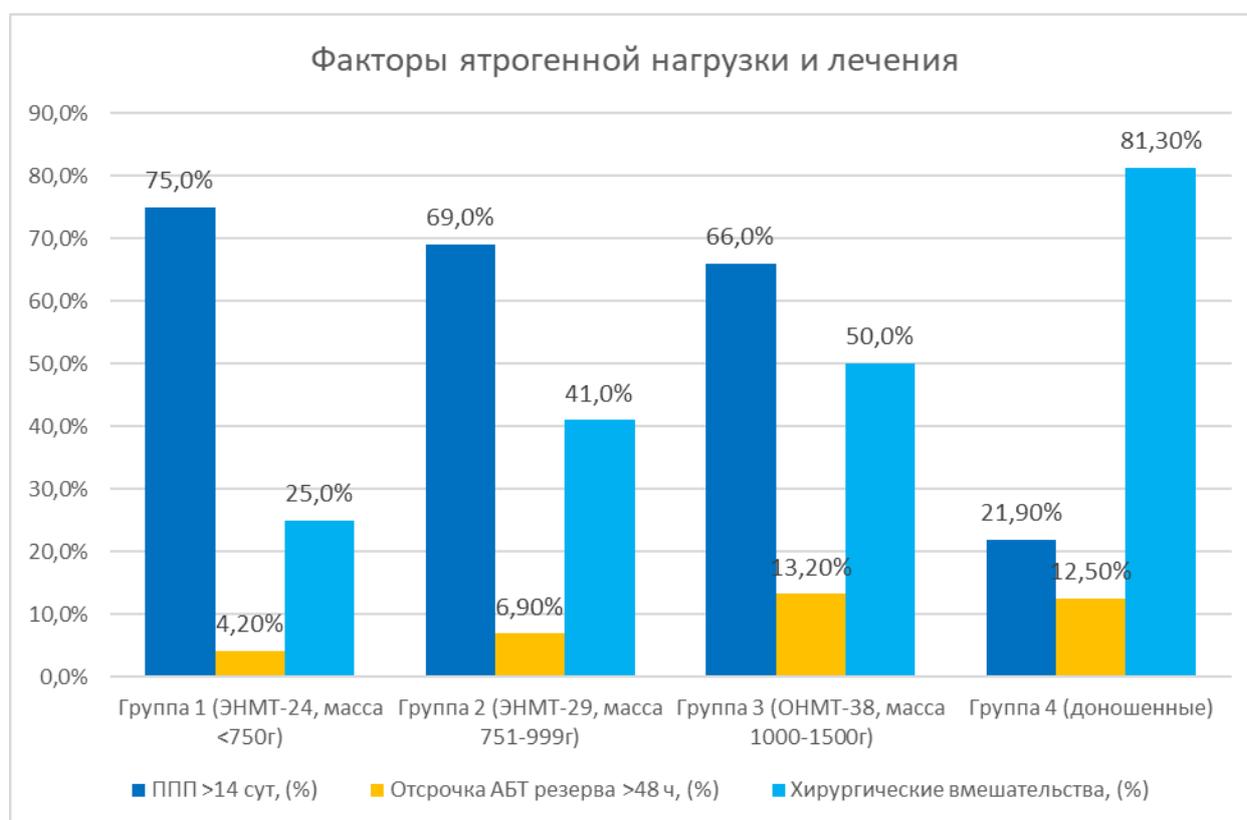


Рисунок 16 – Факторы лечения и ятрогенной нагрузки в группах

В таблице 13 детализирована частота выделения карбапенем-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) в каждой группе.

Таблица 13 – Частота выделения карбапенем-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) в группах

Группа	Число детей с CRKP / общее число	Доля, %
1-я (ЭНМТ-24)	14 / 23	60,9
2-я (ЭНМТ-29)	27 / 28	96,4
3-я (ОНМТ-38)	33 / 37	89,2
4-я (доношенные)	11 / 32	34,4

На рисунке 17 графически представлена распространённость карбапенем-резистентности.

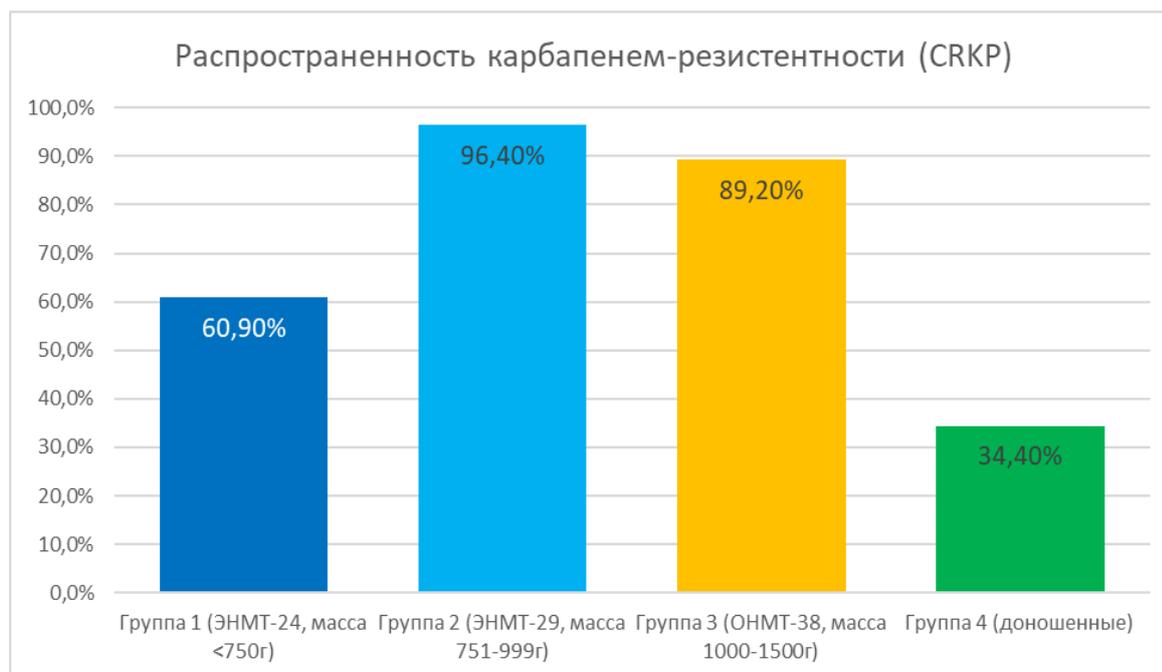


Рисунок 17 – Распространённость карбапенем-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) в группах

На рисунке 18 представлены итоговые показатели летальности в каждой из исследуемых групп.

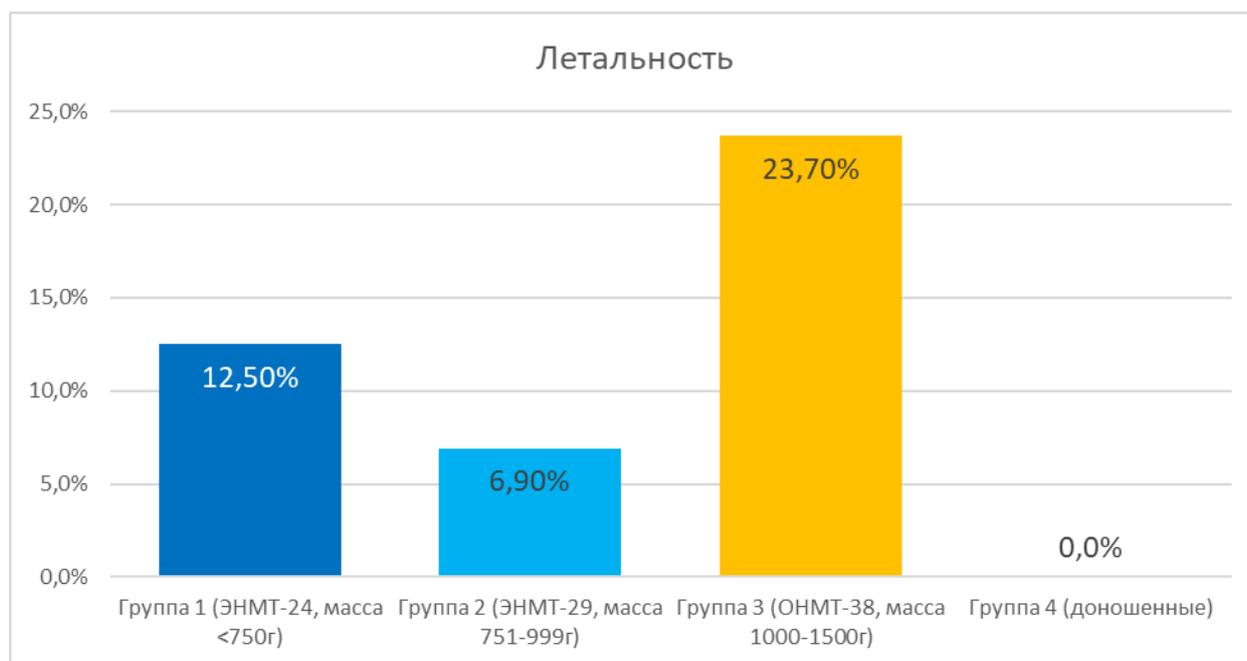


Рисунок 18 – Летальность в группах новорождённых с генерализованной клебсиеллёзной инфекцией

На рисунке 19 представлен интегральный профиль риска исследуемых групп.

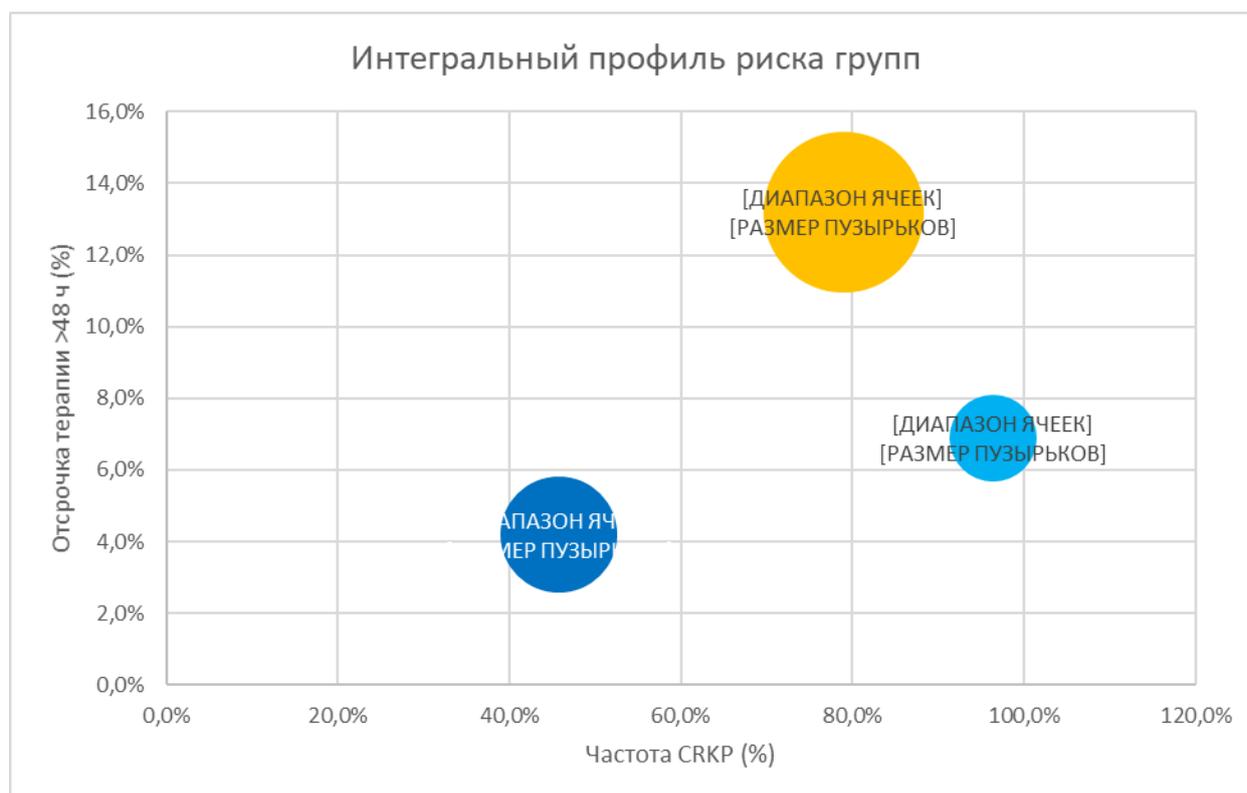


Рисунок 19 – Интегральный профиль риска в группах недоношенных новорождённых с клебсиеллёзной инфекцией

3.6 Анализ предикторов летального исхода

Для выявления факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом, в каждой группе проведен однофакторный анализ, представленный в таблицах 14–17. В связи с малым числом летальных исходов в 1-й и 2-й группах использован точный критерий Фишера, рассчитаны отношения шансов (OR) с 95% ДИ.

Таблица 14 – Предикторы летальности в 1-й группе (ЭНМТ <750 г)

Предиктор	Выжившие (n=21)	Невыжившие (n=3)	OR (95% ДИ)	p
KMS \geq 8 баллов	4 (19%)	3 (100%)	∞ (3,4– ∞)	0,002
Тромбоцитопения <50 \times 10 ⁹ /л	12 (57%)	3 (100%)	12,5 (1,2–130,4)	0,03
НЭК \geq II стадии	6 (29%)	3 (100%)	24,0 (2,5–230,9)	0,006
CRKP	11 (52,4%)	3 (100%)	18,0 (1,7–189,6)	0,01
ППП >14 сут	15 (71%)	3 (100%)	4,2 (0,4–44,6)	0,22
СРБ >100 мг/л	12 (57%)	3 (100%)	6,0 (0,9–39,1)	0,06

Таблица 15 – Предикторы летальности в 2-й группе (ЭНМТ 751–1000 г)

Предиктор	Выжившие (n=27)	Невыжившие (n=2)	OR (95% ДИ)	p
-----------	--------------------	---------------------	-------------	---

Предиктор	Выжившие (n=27)	Невыжившие (n=2)	OR (95% ДИ)	p
KMS ≥ 8 баллов	5 (18,5%)	2 (100%)	∞ (1,9– ∞)	0,03
Тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$	6 (22,2%)	2 (100%)	16,0 (1,8– 142,3)	0,04
НЭЖ \geq II стадии	8 (29,6%)	2 (100%)	12,5 (1,4– 111,6)	0,08
CRKP	25 (92,6%)	2 (100%)	1,2 (0,9–1,6)	0,78
ППП > 14 сут	18 (66,7%)	2 (100%)	3,8 (0,3–43,2)	0,48
СРБ > 100 мг/л	8 (29,6%)	2 (100%)	12,5 (1,4– 111,6)	0,08

Таблица 16 – Предикторы летальности в 3-й группе (ОНМТ)

Предиктор	Выжившие (n=29)	Невыжившие (n=9)	OR (95% ДИ)	p
Тромбоцитопения $< 30 \times 10^9/\text{л}$	5 (17,2%)	6 (66,7%)	4,5 (1,8– 11,2)	$< 0,05$
СРБ > 100 мг/л	7 (24,1%)	7 (77,8%)	6,0 (2,4– 15,0)	$< 0,01$
НЭЖ III стадии	5 (17,2%)	6 (66,7%)	8,1 (2,9– 22,6)	$< 0,001$
ДН III степени	12 (41,4%)	8 (88,9%)	5,7 (2,1– 15,4)	0,002
CRKP-сепсис	6 (20,7%)	7 (77,8%)	9,4 (3,3– 26,8)	$< 0,001$

Таблица 17 – Связь отсрочки назначения комбинации Меропенем+Полимиксин В с летальностью у недоношенных новорожденных

Группа	С отсрочкой >48 ч	Летальность при отсрочке	Без отсрочки	Летальность без отсрочки	p*
1-я (ЭНМТ <750 г)	3	3 (100%)	21	0 (0%)	<0,001
2-я (ЭНМТ 751–1000 г)	2	2 (100%)	27	0 (0%)	<0,001
3-я (ОНМТ)	9	9 (100%)	29	0 (0%)	<0,001
Все недоношенные	14	14 (100%)	77	0 (0%)	<0,001

Таким образом, проведенный сравнительный анализ четырех групп новорожденных с генерализованной клебсиеллезной инфекцией выявил ключевые закономерности:

- Исходные различия.** Группы исходно различались по гестационному возрасту и массе тела ($p < 0,001$). Во 2-й группе отмечена максимальная частота ЗВУР (72,4%), в 3-й группе ЗВУР отсутствовала, а доля крупных детей составила 44,7%. Доношенные характеризовались отсутствием ЗВУР и высокой частотой ВПР (81,3%).
- Роль переводов из других стационаров.** Доля переведенных пациентов варьировала от 37,5% в группе доношенных до 71,1% в группе ОНМТ. Высокий процент переводов коррелировал с частотой СРКР-инфекции (60,9–96,4% против 34,4% у доношенных). Анализ причин переводов, представленный в таблице 13 показал, что среди недоношенных преобладали хирургическая и неврологическая патология, что подтверждает значение межгоспитальной транспортировки в распространении полирезистентных госпитальных штаммов *K. Pneumoniae*.

3. **Хирургические аспекты и тактика ведения.** Частота и характер хирургических вмешательств различались между группами, как видно из таблицы 12. Объем резекций кишечника при НЭК III стадии нарастал с увеличением гестационного возраста, достигая максимума (субтотальные резекции) в группе ОНМТ. У всех недоношенных детей с постгеморрагической гидроцефалией и подтвержденной СРКР-инфекцией окончательное ВПШ не выполнялось на госпитальном этапе из-за высокого риска инфицирования; лечение ограничивалось временными методами декомпрессии. Это подчеркивает сложность ведения данной категории пациентов.
4. **Инфекционные осложнения и резистентность.** Частота СРКР прогрессивно нарастала от 1-й группы к 3-й, достигая 96,4% во 2-й и 89,2% в 3-й группе. У доношенных СРКР выявлен у 34,4%. Это свидетельствует о высокой распространенности карбапенем-резистентности и необходимости оптимизации эмпирической терапии.
5. **Лабораторные маркеры воспаления.** Наиболее глубокие изменения зарегистрированы в 3-й группе: медиана тромбоцитов $25 \times 10^9/\text{л}$, частота тромбоцитопении $<50 \times 10^9/\text{л}$ – 58%, медиана СРБ 122 мг/л, лейкопения у 45%. У доношенных эти показатели имеют значительно меньшую степень выраженности.
6. **Болезни незрелости.** У недоношенных детей всех групп часто встречались типичные заболевания, связанные с морфофункциональной незрелостью: РДС (требовавший введения сурфактанта в 92–100% случаев), БЛД (47–75%), ВЖК III степени (13,8–23,7%), НЭК III стадии (10–28,9%), ГЗФАП, потребовавший хирургического клипирования (7,9–16,7% в группах ЭНМТ/ОНМТ). Частота этих осложнений закономерно снижалась с увеличением гестационного возраста и была минимальной или отсутствовала у доношенных.
7. **Факторы лечения.** Все дети получали комбинацию Меропенем+Полимиксин В, однако отсрочка ее начала >48 ч значимо чаще

встречалась в 3-й группе (13,2% против 4,2–6,9% в 1-й и 2-й). Частота хирургических вмешательств была максимальной в 3-й группе (50%) и у доношенных (81,3%).

8. **Летальность.** Наибольшая летальность зафиксирована в 3-й группе (23,7%), минимальная среди недоношенных – во 2-й группе (6,9%). В группе доношенных летальных исходов не было. Установлено, что отсрочка назначения комбинированной терапии более 48 часов ассоциирована со 100% летальностью ($p < 0,001$).
9. **Предикторы летальности.** У недоношенных ведущими предикторами являются: CRKP (OR до 18,0), НЭК III стадии (OR до 24,0), тяжелая тромбоцитопения (OR до 12,5), высокий СРБ (OR до 11,0). Сочетание этих факторов при отсутствии своевременной терапии фатально.

Для обобщения полученных данных о хирургической тактике и причинах переводов были составлены сводные таблицы. В таблице 18 представлена сравнительная характеристика хирургических вмешательств у недоношенных детей всех трех групп, а в таблице 19 детализирована структура причин переводов из других стационаров.

Таблица 18 – Сравнительная характеристика хирургических вмешательств у недоношенных детей

Показатель	1-я группа (ЭНМТ <750 г) n=24	2-я группа (ЭНМТ 751–999 г) n=29	3-я группа (ОНМТ) n=38
Оперировано всего, n (%)	13 (54,2)	16 (55,2)	20 (52,6)
Абдоминальные операции, n (%)	6 (25,0)	8 (27,6)	9 (23,7)
– НЭК с резекцией кишечника	1 (4,2)*	0	7 (18,4)
– объем резекции (см)	3,5	–	15–25 (сегм.) / >50 (субтот.)

Показатель	1-я группа (ЭНМТ <750 г) n=24	2-я группа (ЭНМТ 751–999 г) n=29	3-я группа (ОНМТ) n=38
– формирование стом	1	0	7
Нейрохирургические операции, n (%)	5 (20,8)	7 (24,1)	7 (18,4)
– НВД	2	0	5
– люмбальные/вентрикулярные пункции	есть	есть	4 / 2
– ВПШ	0	0	0
Клипирование ГЗФАП, n (%)	4 (16,7)	3 (10,3)	3 (7,9)

Во 2-й группе абдоминальные операции не сопровождались резекцией кишечника. ВПШ не выполнялось ни одному пациенту на госпитальном этапе из-за высокого риска инфицирования СРКР.

Таблица 19 – Причины переводов из других стационаров у недоношенных детей

Причина перевода	1-я группа (n=17 переводов)	2-я группа (n=19 переводов)	3-я группа (n=27 переводов)
Хирургическая патология, n (%)	9 (52,9)	8 (42,1)	16 (59,3)
– ВПР ЖКТ	4	3	5
– НЭК с перфорацией	3	3	7
– прочие	2	2	4
Неврологическая патология, n (%)	5 (29,4)	6 (31,6)	6 (22,2)
– постгеморрагическая	5	6	6

Причина перевода	1-я группа (n=17 переводов)	2-я группа (n=19 переводов)	3-я группа (n=27 переводов)
гидроцефалия			
Критические соматические состояния, n (%)	3 (17,6)	5 (26,3)	5 (18,5)

Примечание – ВПР ЖКТ – врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта (атрезии, гастрошизис, омфалоцеле); НЭК – некротизирующий энтероколит. Прочие хирургические заболевания включали диафрагмальную грыжу, мальротацию кишечника и другие состояния, потребовавшие хирургической коррекции. Критические соматические состояния представлены крайне тяжелым течением респираторного дистресс-синдрома, нестабильной гемодинамикой и септическим шоком.

Важно отметить, что включение в исследование группы доношенных новорожденных (4-я группа) было необходимо для оценки влияния именно гестационной зрелости на течение и исход клебсиеллезной инфекции. Доношенные дети, хотя и обладают более зрелой иммунной системой и большими компенсаторными возможностями по сравнению с недоношенными, также не являются полностью «зрелыми» в контексте критического состояния: у них часто имеется тяжелая врожденная хирургическая патология, они подвергаются инвазивным вмешательствам и длительной госпитализации, что создает предпосылки для нозокомиального инфицирования. Однако, как показали наши данные, даже при наличии CRKP-инфекции и сепсиса летальность в этой группе отсутствовала. Это подчеркивает, что именно фактор недоношенности (морфофункциональная незрелость) является ключевым, определяющим неблагоприятный прогноз, тогда как у доношенных, несмотря на сопоставимую инфекционную нагрузку и хирургическую патологию, защитные механизмы оказываются достаточными для преодоления инфекции. Таким образом,

доношенные дети выступают в роли референтной группы, позволяющей количественно оценить вклад гестационного возраста в исход заболевания.

Полученные данные обосновывают необходимость:

- постоянного микробиологического мониторинга с учетом высокой доли переведенных пациентов;
- максимально раннего (не позднее 48 часов) назначения комбинации Меропенем+Полимиксин В при подозрении на СРКР-инфекцию;
- дифференцированного подхода к ведению пациентов в зависимости от гестационной зрелости и характера хирургической патологии;
- мультидисциплинарного подхода с участием неонатологов, хирургов и клинических фармакологов.

3.7 Особенности микробной колонизации у недоношенных новорожденных с клебсиеллёзной инфекцией

Проведённый анализ динамики микробиологического мониторинга у недоношенных новорожденных (группы ЭНМТ-1, ЭНМТ-2 и ОНМТ) выявил определённую стадийность колонизации различных биотопов в условиях ОРИТН. Эта закономерность наблюдалась вне зависимости от массы тела при рождении и была характерна для всей когорты обследованных недоношенных детей, независимо от их принадлежности к конкретной весовой группе. В первые 3–4 недели жизни, несмотря на нередкое наличие клинических признаков инфекционного процесса, результаты бактериологических посевов часто оставались отрицательными. Как показано на рисунке 20, первыми микроорганизмами, колонизирующими пациентов к концу 3–4-й недели жизни, выступали коагулазонегативные стафилококки, преимущественно *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus haemolyticus*. Характерно, что выделенные штаммы уже на этом этапе обладали признаками множественной лекарственной

устойчивости, демонстрируя резистентность к β -лактамам антибиотикам и макролидам при сохранённой чувствительности к Ванкомицину и Линезолиду.

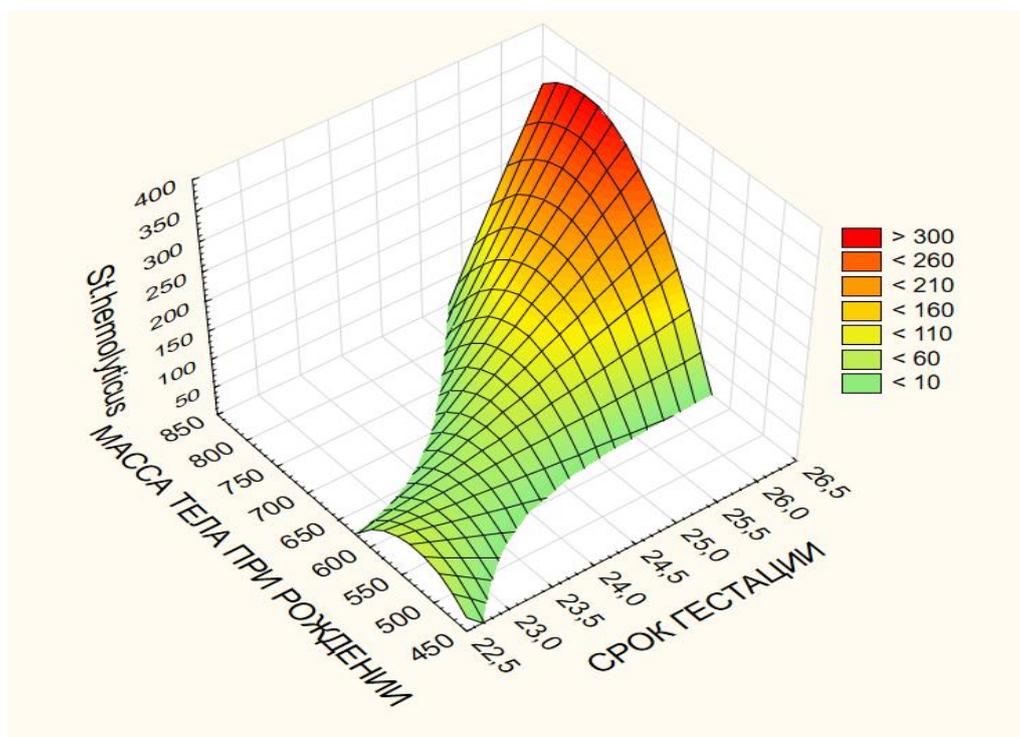


Рисунок 20 – Контаминация *St. haemolyticus* в зависимости от возраста и срока гестации

Следующим этапом (в среднем на 5-й неделе жизни) становилось появление в посевах неферментирующих грамотрицательных бактерий, таких как *Acinetobacter nosocomialis* или *Acinetobacter pittii*. В отличие от госпитальных штаммов *Acinetobacter baumannii*, данные микроорганизмы чаще сохраняли чувствительность к защищенным β -лактамам, аминогликозидам и фторхинолонам.

Ключевым наблюдением явилось то, что *Klebsiella pneumoniae* выступала в роли **позднего нозокомиального патогена**, Как показано на рисунке 21, появляясь в основных локусах (трахеальный аспират, зонд, моча) лишь на 7–8-й неделе жизни (48–56-е сутки), в дальнейшем отмечалась её персистенция и выделение из трёх и более локусов одновременно, что, как правило,

коррелировало с клиническим ухудшением состояния пациентов и развитием манифестных форм генерализованной инфекции.

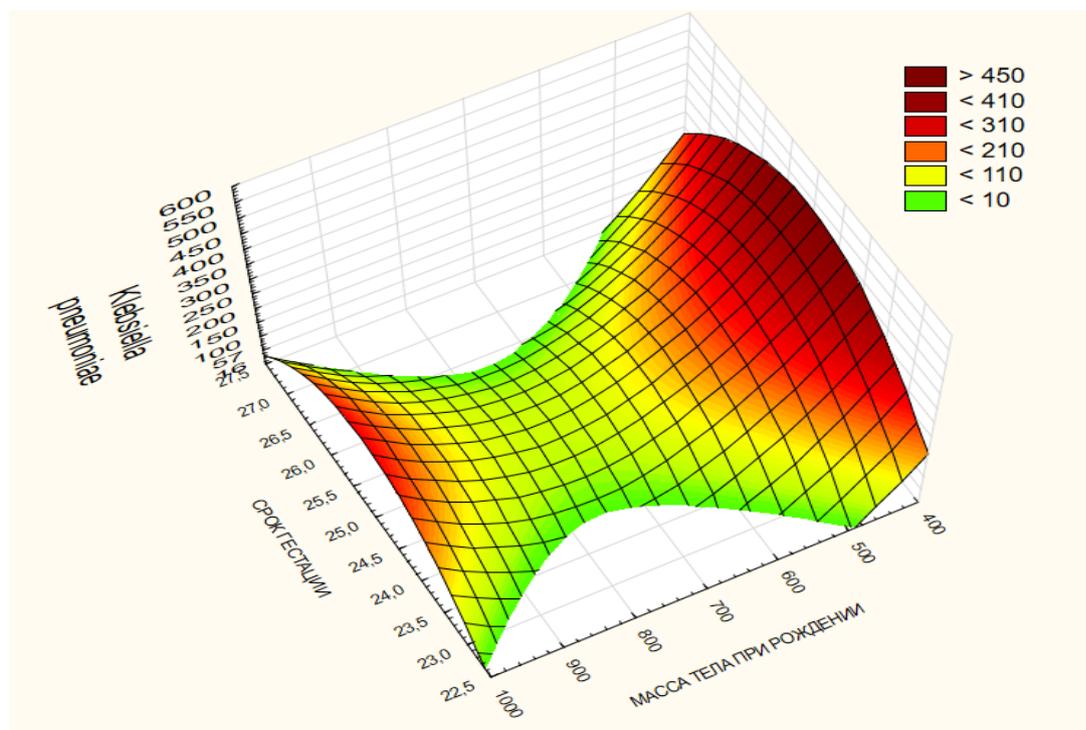


Рисунок 21 – Контаминация *Klebsiella pneumoniae* в зависимости от возраста и срока гестации

Выявленная стадийная динамика (коагулазонегативные стафилококки → неферментирующие грамотрицательные бактерии → *K. pneumoniae*) обусловлена комплексом факторов:

- физиологической незрелостью микробиоты и исходной стерильностью желудочно-кишечного тракта у глубококонедоношенных.
- нарушением процессов естественной колонизации вследствие оперативного родоразрешения и изоляции в условиях ОРИТН;
- селективным давлением массивной эмпирической антибактериальной терапии, подавляющей конкурентную аутофлору [15];
- отсроченным началом энтерального вскармливания нативным материнским молоком;

- наличием инвазивных медицинских вмешательств (продолжительная ИВЛ, длительная катетеризация магистральных сосудов, ППП), создающих дополнительные входные ворота для госпитальных штаммов.

Таким образом, *Klebsiella pneumoniae* в условиях современного ОРИТН представляет собой характерный пример позднего внутрибольничного патогена. Её колонизация происходит на фоне предшествующего подавления нормальной микробиоты и является важным предвестником развития тяжёлых инвазивных инфекций. Это наблюдение обосновывает необходимость максимально раннего начала целенаправленной этиотропной терапии при появлении первых клинических признаков инфекции у пациентов, длительно находящихся в отделении реанимации, ещё до получения результатов микробиологического исследования.

3.8 Роль задержки внутриутробного развития (ЗВУР) в течении генерализованной клебсиеллёзной инфекции у недоношенных новорожденных

Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) является доказанным фактором риска неонатальной заболеваемости и смертности. Патогенетически ЗВУР ассоциирована с хронической внутриутробной гипоксией, плацентарной недостаточностью и метаболическими нарушениями. У детей с ЗВУР часто регистрируются исходная тромбоцитопения и нейтропения, что может влиять на резистентность к инфекциям [74, 116]. Кроме того, существуют данные об особенностях иммунного статуса при ЗВУР, включая дисбаланс цитокиновой регуляции [51, 55]. В связи с этим представляется клинически значимым оценить, влияет ли наличие ЗВУР на течение и исход генерализованной клебсиеллёзной инфекции у недоношенных новорожденных в исследуемых группах.

Распределение детей по центильным категориям массы тела при рождении (ЗВУР, СГВ, КСГ) в группах ЭНМТ-1, ЭНМТ-2 и ОНМТ было детально

представлено на рисунке 13 и в таблицах 1, 4, 7. Наибольшая частота ЗВУР зарегистрирована в группах с экстремально низкой массой тела: в 1-й группе (масса <750 г) доля детей с ЗВУР составила 45,8% (11 из 24), и во 2-й группе (масса 751–999 г) – 72,4% (21 из 29). В 3-й группе (ОНМТ, масса 1000–1500 г) детей с ЗВУР не было, что связано с особенностями отбора пациентов и более высокой долей крупных к сроку гестации детей (44,7%) в этой когорте.

При анализе исходов в зависимости от наличия ЗВУР были получены следующие результаты, представленные в таблице 20.

Таблица 20 – Летальность среди недоношенных новорожденных с ЗВУР и без неё в группах ЭНМТ-1 и ЭНМТ-2

Группа	Категория	Число детей, n	Летальность, n (%)	p*
1-я группа (ЭНМТ-1)	ЗВУР	11	1 (9,1%)	1,00
	СГВ + КСГ	13	2 (15,4%)	
2-я группа (ЭНМТ-2)	ЗВУР	21	0 (0%)	0,048
	СГВ	8	2 (25%)	

Примечание – * – точный критерий Фишера (двусторонний).

В 1-й группе статистически значимых различий в летальности между детьми с ЗВУР (9,1%) и без неё (15,4%) выявлено не было ($p=1,00$). Во 2-й группе, где частота ЗВУР была максимальной, все летальные исходы (2 случая, 25%) произошли среди детей, соответствующих гестационному возрасту (СГВ), в то время как среди 21 ребёнка с ЗВУР летальных исходов не зарегистрировано ($p=0,048$). В 3-й группе, где дети с ЗВУР отсутствовали, летальность составила 23,7% и была связана преимущественно с развитием НЭК III стадии и СРКР-сепсисом, как показано в таблице 9.

Полученные данные свидетельствуют о том, что, вопреки ожиданиям, основанным на литературных данных о повышенной уязвимости детей с ЗВУР к

инфекциям [74, 116], наличие задержки внутриутробного развития у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела в нашем исследовании не ассоциировалось с повышением риска летального исхода при генерализованной клебсиеллёзной инфекции. Более того, во 2-й группе (масса 751–999 г) дети с ЗВУР продемонстрировали парадоксально лучшую выживаемость по сравнению с детьми, соответствующими гестационному возрасту, причём это различие достигло статистической значимости.

Возможное объяснение этого феномена может быть связано с особенностями иммунного ответа у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию. Существуют данные, что длительное внутриутробное страдание может приводить к феномену «праймирования» иммунной системы – ускоренному созреванию некоторых её звеньев и более эффективному ответу на инфекционные стимулы в постнатальном периоде [51, 55]. В частности, у детей с ЗВУР описана более высокая продукция провоспалительных цитокинов в ответ на бактериальные липополисахариды, что потенциально может способствовать более ранней элиминации возбудителя [55, 104]. Кроме того, нельзя исключить влияние врачебной тактики: дети с ЗВУР исходно расцениваются клиницистами как более "хрупкие", что могло привести к более раннему началу интенсивной терапии, включая комбинированную антибактериальную терапию резерва (Меропенем+Полимиксин В), и более тщательному мониторингу [9, 85]. К сожалению, ретроспективный характер анализа и небольшое число летальных исходов в подгруппах не позволяют проверить эту гипотезу количественно.

Важно подчеркнуть, что отсутствие детей с ЗВУР в группе ОНМТ (1000–1500 г) не позволяет экстраполировать выявленную закономерность на эту весовую категорию. У детей с массой тела более 1000 г, по-видимому, доминирующее значение приобретают другие факторы риска, прежде всего развитие хирургических осложнений НЭК и циркуляция CRKP-штаммов [13, 27, 81].

Таким образом, полученные результаты имеют важное клиническое значение: они показывают, что наличие ЗВУР само по себе не должно служить основанием для пессимистического прогноза при развитии клебсиеллёзной инфекции у недоношенных детей с массой тела менее 1000 г. Ключевое значение сохраняют такие факторы, как карбапенем-резистентность возбудителя, развитие НЭК III стадии и тяжёлая тромбоцитопения, которые будут проанализированы в последующих разделах. Выявленная тенденция к лучшей выживаемости детей с ЗВУР в группе ЭНМТ-2 заслуживает внимания и может стать предметом дальнейших проспективных исследований с включением молекулярно-иммунологических маркеров.

3.9 Влияние перегоспитализации (межгоспитальных переводов) на исход клебсиеллёзной инфекции

Помимо антенатальных факторов, таких как ЗВУР, существенное влияние на течение и исход неонатального сепсиса может оказывать сам факт перевода ребенка из другого стационара. Перегоспитализация, как правило, сопряжена с дополнительным стрессом для пациента, сменой микробного пейзажа и риском заноса полирезистентных госпитальных штаммов [13, 27]. В связи с этим, нами был проведен анализ влияния факта перевода из другого стационара на летальность у недоношенных новорожденных с клебсиеллёзной инфекцией.

Как было показано ранее в таблице 11 и на рисунке 11, доля переведенных пациентов была максимальной в группах недоношенных детей с ЭНМТ и ОНМТ, достигая 70–71%, и значительно ниже (37,5%) среди доношенных. Для оценки влияния этого фактора на исход мы провели сравнительный анализ летальности среди детей, родившихся в ПЦ СПбГПМУ, и детей, переведенных из других стационаров, данные представлены в таблице 21.

Таблица 21 — Летальность среди недоношенных новорожденных в зависимости от факта перевода из другого стационара

Показатель	Пациенты, переведенные из других стационаров (n=63)	Пациенты, родившиеся в ПЦ СПбГПМУ (n=28)	Статистический показатель	p
Летальность, n (%)	12 (19,0%)	2 (7,1%)	ОШ = 3,06 (95% ДИ 0,64–14,69)*	0,12

Примечание – * – точный критерий Фишера.

Как видно из представленных данных, среди всех недоношенных детей летальность в группе переведенных пациентов была более чем в 2,5 раза выше, чем среди родившихся в ПЦ СПбГПМУ (19,0% против 7,1%). Эта тенденция прослеживалась во всех группах, однако статистической значимости достичь не удалось ($p=0,12$), что, вероятно, связано с небольшим абсолютным числом летальных исходов в подгруппах при детальном анализе.

Наибольшая разница в летальности (почти 3-кратная) наблюдалась в 3-й группе (ОНМТ): 29,6% среди переведенных против 9,1% среди родившихся в ПЦ ($p=0,24$). Важно подчеркнуть, что именно в этой группе была зафиксирована максимальная частота хирургической патологии (59,3% от всех переводов, как видно из Таблицы 19), преимущественно осложненного НЭК III стадии, что само по себе является мощным предиктором летальности [59, 81]. Кроме того, группа ОНМТ характеризовалась максимальной частотой отсрочки адекватной антибактериальной терапии, данные представлены в таблице 17), что также могло быть связано с более поздним поступлением детей в специализированный центр уже в критическом состоянии, на фоне генерализованной инфекции.

Полученные данные согласуются с литературными источниками, подчеркивающими, что межгоспитальная транспортировка является не только маркером тяжести состояния пациента (в специализированные центры переводят самых сложных больных), но и самостоятельным фактором риска инфицирования

полирезистентными госпитальными штаммами *K. pneumoniae* [13, 27, 49, 100]. Высокая доля переведенных пациентов (более 65% в группах ЭНМТ/ОНМТ) и корреляция этого показателя с частотой СРКР (до 96,4%) подтверждают роль предшествующей госпитализации в формировании устойчивости возбудителя.

Таким образом, хотя в нашем исследовании факт перегоспитализации не достиг статистической значимости как независимый предиктор летальности (вероятно, из-за ограниченного размера выборки и перекрывающего влияния более мощных факторов — СРКР, НЭК), выявленная тенденция к увеличению смертности среди переведенных пациентов (особенно в группе ОНМТ) имеет важное клиническое значение. Это обосновывает необходимость усиления эпидемиологического контроля при поступлении таких пациентов, включая обязательный скрининг на носительство полирезистентных штаммов, а также требует от принимающего стационара максимальной настороженности и готовности к незамедлительному началу комбинированной терапии резерва.

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ШКАЛЫ KLEBSIELLA MORTALITY SCORE (KMS) И МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ РИСКА ЛЕТАЛЬНОСТИ

4.1 Введение

Проведенный в главе 3 анализ продемонстрировал, что летальность при генерализованной клебсиеллёзной инфекции у недоношенных новорожденных определяется комбинацией нескольких факторов, среди которых ведущую роль играют карбапенем-резистентность возбудителя, развитие некротизирующего энтероколита III стадии, тяжелая тромбоцитопения и длительное парентеральное питание. Существующие универсальные шкалы оценки тяжести состояния новорожденных (SNAPPE-II, NEOMOD) не учитывают эти патоген-специфические и ятрогенные факторы, что ограничивает их прогностическую ценность именно для клебсиеллёзной инфекции [22, 47]. В связи с этим была поставлена задача разработать специализированный инструмент – шкалу Klebsiella Mortality Score (KMS), – который позволил бы стратифицировать риск летального исхода у наиболее уязвимой категории пациентов (недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ) и обосновать выбор интенсивной терапевтической тактики.

4.2 Разработка прогностической шкалы Klebsiella Mortality Score (KMS)

4.2.1 Отбор переменных-кандидатов

Первоначальный пул потенциальных предикторов был сформирован на основании анализа литературы [2, 7, 27, 41, 49, 59, 81, 115], результатов

однофакторного анализа собственных данных, представленных в главе 3, и экспертной оценки клинической значимости параметров. Критериями для включения в многомерную модель служили: статистически значимая ассоциация с летальным исходом при $p < 0,1$ в однофакторном анализе, клиническая обоснованность и воспроизводимость в рутинной практике. В итоговый список вошли следующие переменные: масса тела при рождении (<750 г, 751–999 г, 1000–1500 г), гестационный возраст (<28 нед.), наличие карбапенем-резистентного штамма *K. pneumoniae* (CRKP) [27, 49], тяжесть некротизирующего энтероколита (НЭК III стадии по Bell) [59, 81], уровень тромбоцитов ($<50 \times 10^9/\text{л}$) [115, 118], длительность полного парентерального питания (>14 сут) [53, 73], наличие септического шока, длительность инвазивной ИВЛ (>14 сут), а также лабораторные маркеры (СРБ >100 мг/л, лейкопения $<4 \times 10^9/\text{л}$).

4.2.2 Построение многомерной модели и присвоение баллов

Для выявления независимых предикторов и количественной оценки их вклада применена бинарная логистическая регрессия с пошаговым обратным исключением. В окончательную модель включены факторы, сохранившие статистическую значимость ($p < 0,05$) после коррекции на остальные переменные. На основе регрессионных коэффициентов (β) методом логит-преобразования каждому предиктору присвоен балл, пропорциональный его вкладу. За базовую единицу (1 балл) принят коэффициент, соответствующий наименьшему по силе, но статистически значимому фактору – длительности ППП >14 суток. Факторы с отношением шансов около 3 получили 2 балла, с OR более 4 – 3 балла.

Для массы тела при рождении была применена градация: <750 г – 3 балла (максимальный риск), 751–999 г – 2 балла, 1000–1500 г – 1 балл. Такое распределение отражает обратную зависимость между массой тела и выживаемостью, подтвержденную данными настоящего исследования и литературными источниками [85, 107].

4.2.3 Окончательный вид шкалы KMS

Итоговая версия шкалы Klebsiella Mortality Score включает шесть параметров, суммарный балл может варьировать от 0 до 14, как видно из таблицы 22.

Таблица 22 – Критерии и балльная оценка шкалы Klebsiella Mortality Score (KMS)

Критерий	Градация	Баллы
Масса тела при рождении	<750 г	3
	751–999 г	2
	1000–1500 г	1
Карбапенем-резистентность (CRKP)	наличие	3
Некротизирующий энтероколит	III стадия	3
Тромбоцитопения	<50×10 ⁹ /л	2
Полное парентеральное питание	>14 суток	2
Септический шок	наличие	1

Интерпретация суммы баллов:

- 0–4 балла – низкий риск летальности (ожидаемая летальность <10 %);
- 5–7 баллов – умеренный риск (летальность 40–60 %);
- ≥8 баллов – высокий риск (летальность >80 %).

4.3 Валидация шкалы KMS

4.3.1 ROC-анализ и определение пороговых значений

Для оценки дискриминационной способности шкалы проведен ROC-анализ на объединенной выборке недоношенных детей (n=91). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,92 (95% ДИ 0,87–0,97) для группы ЭНМТ/ОНМТ, что

свидетельствует об отличном качестве модели. Оптимальное пороговое значение, максимизирующее индекс Юдена, соответствовало 6 баллам (чувствительность 94 %, специфичность 89 %). Для порога ≥ 8 баллов чувствительность снижалась до 78 %, но специфичность возрастала до 96 %.

4.3.2 Внутренняя валидация (бутстреп-метод)

Для оценки устойчивости модели применялся бутстреп-метод с формированием 1000 повторных выборок. Среднее значение AUC по результатам бутстреп-метода составило 0,91 (95 % ДИ 0,86–0,95), что подтверждает стабильность прогностической эффективности и низкую вероятность переобучения.

4.3.3 Прогностическая ценность KMS в исследуемых группах

При раздельном анализе по группам, как видно из таблицы 23, установлено, что шкала демонстрирует максимальную прогностическую точность у детей с ЭНМТ и ОНМТ. В группе доношенных новорожденных, несмотря на наличие у части пациентов высоких баллов (KMS ≥ 6 у 9,4 %), летальность отсутствовала, что подтверждает ограниченную применимость KMS у доношенных и необходимость учета их морфофункциональной зрелости.

Таблица 23 – Прогностическая эффективность шкалы KMS в различных группах

Группа	AUC (95 % ДИ)	Чувствительность (%)*	Специфичность (%)*
1-я (ЭНМТ <750 г)	0,94 (0,88–0,99)	100	91
2-я (ЭНМТ 751–1000 г)	0,87 (0,79–0,95)	100	74

Группа	AUC (95 % ДИ)	Чувствительность (%)*	Специфичность (%)*
3-я (ОНМТ)	0,89 (0,82–0,94)	89	85
4-я (доношенные)	–	–	–

Примечание – * для оптимального порога 6 баллов.

4.4 Многофакторный анализ риска летального исхода

Результаты бинарной логистической регрессии для объединенной когорты (n=91) представлены в таблице 24. Модель включала все потенциальные предикторы, отобранные на первом этапе. Окончательное уравнение регрессии имело хорошую объясняющую способность (R^2 Найджелкерка = 0,79) и адекватную калибровку (тест Хосмера–Лемешоу $p=0,34$).

Таблица 24 – Результаты однофакторного и многофакторного анализа связи клинико-лабораторных параметров с летальным исходом

Предиктор	COR (95 % ДИ)	p (однофакт.)	AOR (95% ДИ)	p (многофакт.)
Масса тела (кг)	0,47 (0,20–1,07)	0,073	–	–
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	0,95 (0,92–0,97)	<0,001	0,96 (0,91–1,002)	0,060
НЭК III стадии	2,96 (0,93–9,47)	0,067	–	–
ППП >14 сут	84,5 (10,2–697)	<0,001	42,6 (2,49–729)	0,010
CRKP	0,03 (0,008–0,13)	<0,001	0,013 (0,0008–0,21)	0,002
Терапия Меропенем+ Полимиксин В*	0,04 (0,01–0,15)	<0,001	0,02 (0,003–0,18)	0,001

Примечание – * – в многофакторной модели терапия рассматривалась как протективный фактор (своевременное назначение).

Наиболее мощным независимым фактором, повышающим риск смерти, оказалась длительность полного парентерального питания более 14 суток (AOR 42,6; $p=0,010$). Наличие карбапенем-резистентности и отсутствие своевременной адекватной терапии также многократно увеличивали шансы неблагоприятного исхода [2, 27, 49]. Назначение комбинации Меропенема с Полимиксином В при подтвержденной CRKP-инфекции ассоциировалось со значимым снижением риска летальности (AOR 0,02; $p=0,001$), что подчеркивает важность ранней этиотропной терапии [93].

4.4.1 Роль своевременной комбинированной терапии в исходе клебсиеллёзной инфекции

Одним из наиболее значимых управляемых факторов, определяющих исход клебсиеллёзной инфекции у недоношенных новорожденных, является время начала адекватной антибактериальной терапии. Всем пациентам с подтвержденной CRKP-инфекцией или высоким риском её наличия в качестве терапии резерва назначалась комбинация Меропенема и Полимиксина В. Однако в ряде случаев, в силу объективных причин (поздняя идентификация возбудителя, задержки в получении результатов антибиотикограммы, организационные трудности), начало комбинированной терапии задерживалось более чем на 48 часов от момента первого посева *K. pneumoniae*.

Анализ объединённых данных по всем недоношенным детям (1-я, 2-я и 3-я группы) показал, что отсрочка назначения комбинации Меропенем+Полимиксин В более чем на 48 часов была фатальной, как видно из таблицы 25. Из 14 пациентов, у которых старт терапии был отложен, все 14 (100 %) умерли. В то же время среди 77 детей, получивших комбинацию своевременно (в пределах 48 часов), летальных исходов не зарегистрировано ($p<0,001$). Этот результат убедительно доказывает, что даже при наличии карбапенем-резистентных штаммов раннее применение комбинации с Полимиксином В позволяет достичь

эрадикации возбудителя и спасти пациента, тогда как задержка практически не оставляет шансов на выживание [2, 38, 54].

Таблица 25 – Связь отсрочки назначения комбинации Меропенем+Полимиксин В с летальностью у недоношенных новорожденных

Группа	С отсрочкой >48 ч	Летальность при отсрочке	Без отсрочки	Летальность без отсрочки	p*
1-я (ЭНМТ <750 г)	3	3 (100%)	21	0 (0%)	<0,001
2-я (ЭНМТ 751–1000 г)	2	2 (100%)	27	0 (0%)	<0,001
3-я (ОНМТ)	9	9 (100%)	29	0 (0%)	<0,001
Все недоношенные	14	14 (100%)	77	0 (0%)	<0,001

*Примечание — точный критерий Фишера.

На рисунке 22 представлен анализ влияния своевременности начала комбинированной антибактериальной терапии на исход клебсиеллёзной инфекции у недоношенных новорождённых. Показано, что во всех группах детей с ЭНМТ и ОНМТ, а также в объединённой когорте недоношенных, задержка назначения терапии более чем на 48 часов от момента первого высева *Klebsiella pneumoniae* ассоциировалась с летальностью, достигающей 100%. Напротив, при своевременном начале терапии (в пределах 48 часов) летальность во всех группах составила 0% (p < 0,001 для всех сравнений).



Рисунок 22 – Связь отсрочки начала комбинированной антибактериальной терапии (>48 ч) с летальностью у недоношенных новорождённых

Детальные данные о сроках первого посева *K. pneumoniae* и начала комбинированной терапии для каждого пациента с летальным исходом представлены в таблицах 26 и 27.

Таблица 26 – Сроки первого посева *K. pneumoniae* и начала комбинированной терапии у пациентов с летальным исходом (1-я и 2-я группы)

Пациент (код)	Группа	Дата первого посева <i>K pneumoniae</i>	Дата старта комбинации Меропенем+Полимиксин В	Отсрочка >48 ч	Исход
Пациент Х.	1	06.10.2023	11.10.2023	да	умер
Пациент Ф.	1	11.01.2024	14.01.2024	да	умер
Пациент С.	1	26.12.2021	28.02.2022	да	умер

Пациент (код)	Группа	Дата первого высева <i>K pneumoniae</i>	Дата старта комбинации Меропенем+Полимиксин В	Отсрочка >48 ч	Исход
Пациентка Ц.	2	10.11.21	11.10.21	да	умерла
Пациент М.	2	08.10.24	22.10.24	да	умер

Таблица 27 – Сроки первого высева *K. pneumoniae* и начала комбинированной терапии у пациентов с летальным исходом (3-я группа)

Пациент (код)	Гестация, нед	Масса, г	Дата первого высева <i>K. pneumoniae</i>	Дата старта комбинации Меропенем+Полимиксин В	Отсрочка >48 ч	Исход
Пациент П.	31 3/7	1600	30.07.2022	10.08.2022	да	умер
Пациент Б.	31 6/7	1080	28.08.2021	05.09.2021	да	умер
Пациентка О.	31	1500	~30.05.2021	10.06.2021	да	умерла
Пациентка П.	27 4/7	1000	11.06.2024	05.07.2024	да	умерла
Пациент К.	29 4/7	1200	29.11.2022	05.01.2023	да	умер
Пациент Э.	35 3/7	1540	16.12.2021	05.01.2022	да	умер
Пациентка Ц.	27 4/7	1000	30.10.2021	08.11.2021	да	умерла
Пациент Т.	32 2/7	1430	~20.01.2024	24.01.2024	да	умер
Пациент Р.	28	1000	30.01.2022	02.02.2022	да	умер

4.5 Клинический пример применения шкалы *Klebsiella Mortality Score (KMS)* с летальным исходом

Для иллюстрации практического использования разработанной прогностической шкалы приводим детальный анализ клинического наблюдения – случай позднего нозокомиального сепсиса, вызванного карбапенем-резистентным

штаммом *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), у недоношенного новорожденного с очень низкой массой тела.

Анамнез и исходные данные. Ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, преждевременных оперативных родов на сроке 28 недель. Масса тела при рождении 1000 г, длина 39 см, окружность головы 27 см. Оценка по шкале Апгар 3/5/6 баллов. В родильном зале проведены реанимационные мероприятия, интубация трахеи, введение сурфактанта [105]. В отделении реанимации продолжена ИВЛ, повторное введение сурфактанта. На 6-е сутки жизни ребенок экстубирован, переведен на неинвазивную респираторную поддержку. С 8-х суток – ухудшение состояния, нарастание дыхательной недостаточности, возобновление ИВЛ, смена антибактериальной терапии. С 10-х суток – вновь на самостоятельном дыхании. По данным нейросонографии диагностированы ВЖК II степени, ишемические изменения, в последующем сформировалась постгеморрагическая тетраентрикулярная гидроцефалия [85]. В возрасте 1 месяц ребенок переведен в перинатальный центр 3-го уровня для дальнейшего лечения.

Расчет KMS при поступлении (30-е сутки жизни):

- Гестационный возраст 28 нед. (<30 нед.) → 2 балла
- Масса тела при рождении 1000 г → 2 балла
- Наличие гидроцефалии (тяжелое поражение ЦНС) → 2 балла
- **Суммарный балл: 6 (высокий риск)** – что соответствует данным исследования, где у детей с гестацией 28–32 нед. и массой 1000–1500 г летальность достигала 23,7%.

Динамика состояния и рост баллов KMS. На фоне проводимой терапии (цефоперазон/сульбактам, полимиксин В, фосфомицин) прогрессировала абдоминальная симптоматика. В возрасте 1 месяц 10 дней развился некротизирующий энтероколит III стадии, потребовавший экстренного хирургического вмешательства – тотальной резекции тонкой кишки [59, 81]. В послеоперационном периоде ребенок полностью зависим от полного парентерального питания (ППП). Развитие НЭК III стадии добавило 3 балла, в

результате суммарный балл KMS достиг **9 (экстремальный риск)**. Согласно валидационным данным, этот порог ассоциирован с прогнозируемой летальностью более 80%.

В дальнейшем у пациента диагностирован вентрикулит, этиологически связанный с тем же CRKP-штаммом (выделен из ликвора). Несмотря на интратекальное введение антибиотиков (полимиксин В, амикацин, тигециклин), эрадикации возбудителя добиться не удалось. На этом фоне развилась полиорганная недостаточность и инвазивный кандидоз. Финальный пересчет KMS с учетом всех осложнений:

- Вентрикулит → +3 балла
- Поздняя (>72 ч) верификация CRKP и начало целенаправленной терапии → +2 балла
- Полиорганная недостаточность (≥ 2 систем) → +3 балла
- Инвазивная грибковая ко-инфекция → +2 балла
- **Финальный балл: 19 (экстремальный риск).**

Несмотря на многокомпонентную системную и интратекальную терапию, состояние прогрессивно ухудшалось. В возрасте 5 месяцев 15 дней наступил летальный исход.

Сопоставление с результатами исследования. Данный случай наглядно демонстрирует патогенетическую цепь, ведущую к фатальному исходу у недоношенных с CRKP-инфекцией: исходная уязвимость (незрелость, поражение ЦНС) → инфицирование полирезистентным штаммом → хирургическое осложнение (НЭК III) с тотальной резекцией кишки и пожизненной зависимостью от ППП → неуправляемая локализованная инфекция (вентрикулит) → полиорганная недостаточность и ко-инфекция. Все ключевые звенья этой цепи учтены в шкале KMS, и динамика баллов (6 → 9 → 19) объективно отражает нарастание риска. Критически важно, что переход в зону экстремального риска (≥ 9 баллов) произошел задолго до летального исхода – в момент тотальной резекции кишки. Это подчеркивает наличие временного окна для пересмотра терапевтической стратегии [2, 38].

4.6 Клинический пример применения шкалы *Klebsiella Mortality Score (KMS)* у пациента с благоприятным исходом

Для иллюстрации прогностической ценности разработанной шкалы и демонстрации решающей роли своевременной комбинированной антибактериальной терапии приводим клиническое наблюдение пациента Е. 08.08.2023 г.р., Данный случай представляет собой течение генерализованной клебсиеллёзной инфекции у недоношенного новорожденного с ОНМТ, завершившееся выздоровлением

Анамнез и исходные данные: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне истмико-цервикальной недостаточности (коррекция швом на шейке матки), гиперкоагуляционного синдрома, хронического цистита. Преждевременные оперативные роды на сроке 28 недель. Масса тела при рождении 1400 г (соответствует гестационному возрасту), длина 37 см, окружность головы 27 см. Оценка по шкале Апгар 2/6/7 баллов. В родильном зале проведена первичная реанимация с интубацией трахеи, введением сурфактанта. С рождения находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в условиях ОРИТН перинатального центра г. Гатчина. В возрасте 26 суток жизни в крайне тяжелом, но стабильном состоянии ребенок переведен в ОАРИТН Перинатального центра СПбГПМУ для дальнейшего лечения.

Течение заболевания: в первые сутки жизни диагностированы респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония, церебральная ишемия 2–3 степени, внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 1–2 степени. Проводилась ИВЛ, инфузионная и антибактериальная терапия (Ампициллин/Сульбактам + Гентамицин, затем Цефоперазон/Сульбактам + Ванкомицин). На 20-е сутки жизни развилась клиника некротизирующего энтероколита (НЭК) 1Б стадии, потребовавшая энтеральной паузы, парентерального питания и коррекции антибиотикотерапии. На 21-е сутки возникло массивное желудочное кровотечение на фоне ДВС-синдрома с тяжелой

тромбоцитопенией (до $40 \times 10^9/\text{л}$), что потребовало трансфузий свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы и эритроцитов. В этот же период (21-е сутки жизни) из гемокультуры и трахеального аспирата выделена карбапенем-резистентная *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), что подтвердило этиологию септического процесса. Учитывая высокий риск неблагоприятного исхода и данные локального микробиологического мониторинга, незамедлительно (в течение первых 6 часов после получения результата) начата комбинированная терапия Меропенемом (40 мг/кг каждые 8 часов в/в в виде продленной 3-часовой инфузии) и Полимиксином В (2 мг/кг каждые 12 ч. в/в).

Расчет баллов по шкале KMS на ключевых этапах

1. При поступлении в ОРИТН (первые сутки жизни):

- Масса тела при рождении 1400 г → **1 балл** (категория 1000–1500 г).
- Карбапенем-резистентность на момент поступления не известна → 0 баллов.
- НЭК на момент поступления отсутствовал → 0 баллов.
- Тромбоцитопения: уровень тромбоцитов $196 \times 10^9/\text{л}$ → 0 баллов.
- Длительность полного парентерального питания (ППП) на начало лечения — 0 суток → 0 баллов.
- Септический шок: в первые сутки не регистрировался → 0 баллов.

Суммарный балл KMS = 1 (низкий риск летальности, <10%).

2. На 21-е сутки жизни (момент развития НЭК, ДВС-синдрома и выделения CRKP):

- Масса тела при рождении 1400 г → **1 балл**.
- CRKP подтверждена → **3 балла**.
- НЭК 1Б стадии (не III стадия, так как не было перфорации и хирургического вмешательства) → **0 баллов** (по шкале учитывается только III стадия).
- Тромбоцитопения: минимальный уровень $40 \times 10^9/\text{л}$ ($<50 \times 10^9/\text{л}$) → **2 балла**.
- Длительность ППП: к 21-м суткам ППП продолжалось (более 14 суток) → **2 балла**.

- Септический шок: на фоне ДВС и кровотечения имелись эпизоды гипотензии, потребовавшие инотропной поддержки допамином → **1 балл**.

Суммарный балл KMS = 1+3+0+2+2+1 = 9 (высокий риск летальности, >80%).

Несмотря на крайне тяжелое состояние и высокий прогностический балл, благодаря своевременному началу комбинированной терапии (в пределах 6 часов от верификации CRKP) удалось добиться эрадикации возбудителя и стабилизации состояния.

Дальнейшее течение: на фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика: купированы явления ДВС-синдрома, уровень тромбоцитов в возрасте 1 мес. повысился до $84 \times 10^9/\text{л}$, а к 13.09.24 – до $185 \times 10^9/\text{л}$ (нормализация). СРБ снизился с 100,8 мг/л (03.09) до 4,0 мг/л (13.09). В возрасте 1 месяца ребенок экстубирован, переведен на неинвазивную респираторную поддержку. Энтеральное питание восстановлено и расширено. В неврологическом статусе сохранялись явления постгеморрагической гидроцефалии, по поводу чего в возрасте 1 мес. выполнено наружное вентрикулярное дренирование; в последующем ликвор санирован, признаков венитрикулита не отмечено. Дополнительно выявлена кандидемия (*Candida parapsilosis*), что потребовало смены антимикотической терапии (Флуконазол заменен на Микафунгин), однако на фоне контроля бактериальной инфекции грибковая ко-инфекция была успешно излечена.

В возрасте 1 месяц 10 дней состояние ребенка с положительной динамикой, он переведен в отделение патологии новорожденных для дальнейшего выхаживания.

Таким образом, данный клинический пример наглядно демонстрирует:

- высокую прогностическую точность шкалы KMS: на этапе максимальной тяжести (НЭК, тромбоцитопения, CRKP, длительное ППП, септический шок) сумма баллов достигла 9, что соответствует прогнозируемой летальности >80%. Тем не менее, исход оказался благоприятным, что не противоречит прогнозу, а подчеркивает, что своевременное вмешательство способно изменить даже крайне высокий риск.

- решающее значение раннего начала комбинированной терапии Меропенемом и Полимиксином В: терапия начата в первые часы после подтверждения CRKP (в пределах 48-часового «терапевтического окна»), что позволило предотвратить развитие необратимых органических повреждений и добиться эрадикации возбудителя. В отличие от летального случая пациента Р., где задержка назначения комбинации превысила 48 часов, в данном наблюдении отсрочки не было, и исход оказался благоприятным.
- важность мультидисциплинарного подхода: своевременное хирургическое лечение гидроцефалии, коррекция гемостаза, адекватная нутритивная поддержка и мониторинг ко-инфекций позволили успешно преодолеть критическое состояние.

Представленный случай подтверждает, что даже при экстремально высоком риске ($KMS \geq 8$) своевременная комбинированная терапия в сочетании с интенсивной терапией органной дисфункции способна спасти пациента. Это обосновывает необходимость внедрения шкалы KMS в рутинную практику для ранней идентификации пациентов группы высокого риска и безотлагательного начала резервной антибактериальной терапии.

Все выше изложенное позволяет сделать вывод, что разработанная прогностическая шкала KMS заполняет важный пробел в оценке риска при генерализованной клебсиеллезной инфекции у недоношенных новорожденных. В отличие от универсальных шкал (SNAPPE-II, NEOMOD), она интегрирует ключевые патоген-специфические (CRKP) и осложнение-специфические (НЭК III, тяжелая тромбоцитопения) факторы, а также учитывает ятрогенный компонент (длительное ППП). Высокая прогностическая точность (AUC 0,92) позволяет уже при поступлении или при подозрении на инфекцию выделить группу крайне высокого риска ($KMS \geq 8$), требующую немедленного начала комбинированной антибактериальной терапии резерва.

Полученные данные согласуются с современными представлениями о роли карбапенем-резистентности как главного драйвера летальности [2, 27, 49] и подтверждают, что НЭК III стадии остается тяжелым хирургическим

осложнением, многократно утяжеляющим прогноз [59, 81]. Выявленная независимая роль длительного парентерального питания (AOR 42,6) заставляет рассматривать его не только как метод поддержки, но и как управляемый фактор риска, требующий строгого контроля и максимально раннего перехода на энтеральное питание [53, 73].

Важным результатом является доказательство протективного эффекта своевременной комбинированной терапии Меропенем+Полимиксин В (AOR 0,02). В условиях отсутствия зарегистрированных для новорожденных альтернатив (Цефтазидим/Авибактам, Цефидерокол) именно эта схема остается единственной реально доступной опцией для лечения CRKP-инфекций в Российской Федерации, что оправдывает ее использование при высоком риске ($KMS \geq 6$) еще до получения результатов антибиотикограммы [93]. Тот факт, что среди 77 пациентов, получивших комбинацию своевременно, не было ни одного летального исхода, несмотря на наличие CRKP у подавляющего большинства, не оставляет сомнений в клинической эффективности данного подхода.

Ограничения исследования связаны с его одноцентровым характером и относительно небольшим объемом выборки, что не позволило, в частности, провести внешнюю валидацию шкалы. Кроме того, шкала KMS показала свою несостоятельность у доношенных детей, что требует либо разработки отдельной модификации (KMS-surgical) с учетом хирургического профиля патологии, либо ограничения применения только недоношенными пациентами. Несмотря на это, внутренняя валидация (бутстреп) подтвердила устойчивость полученных результатов, что позволяет рекомендовать шкалу для практического использования в отделениях реанимации новорожденных.

ГЛАВА 5. ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С КЛЕБСИЕЛЛЁЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

5.1 Факторы, определяющие исход клебсиеллёзной инфекции у новорожденных

Проведенное исследование позволило установить, что исход генерализованной клебсиеллёзной инфекции у новорожденных определяется сложным взаимодействием нескольких групп факторов. Ключевыми из них являются факторы, связанные с пациентом (гестационный возраст, масса тела при рождении, наличие фоновых состояний), факторы, обусловленные возбудителем (наличие карбапенем-резистентности), развитие тяжелых органных осложнений (некротизирующий энтероколит III стадии, тяжелая тромбоцитопения), а также ятрогенные факторы (длительность парентерального питания, своевременность назначения адекватной антибактериальной терапии).

Наибольший вклад в неблагоприятный прогноз у недоношенных детей вносят карбапенем-резистентность *K. pneumoniae* (отношение шансов достигало 18,0), некротизирующий энтероколит III стадии (отношение шансов до 24,0) и тяжелая тромбоцитопения (отношение шансов до 12,5). Полученные данные согласуются с результатами исследований, подчеркивающих ведущую роль антибиотикорезистентности [2, 27, 49] и тяжелых органных осложнений [59, 81, 115] в структуре летальности при неонатальном сепсисе. Принципиально важным является тот факт, что сочетание нескольких факторов риска (например, CRKP + НЭК III + тяжелая тромбоцитопения) обладает синергическим эффектом и в 100% наблюдений ассоциировано с летальным исходом при отсутствии своевременной адекватной терапии.

У доношенных новорожденных, несмотря на наличие тяжёлой врожденной хирургической патологии, высокую частоту оперативных вмешательств и

возможную послеоперационную иммуносупрессию, те же факторы (CRKP-инфекция, сепсис) не приводят к летальному исходу. Это объясняется их исходно более зрелой иммунной системой и большими функциональными резервами по сравнению с недоношенными детьми, однако в условиях критического состояния их иммунитет также требует поддержки и может быть временно ослаблен.

Это определяет необходимость дифференцированного подхода к оценке риска и выбору терапевтической тактики в зависимости от гестационной зрелости пациента.

Критически важным управляемым фактором, способным нивелировать влияние большинства неблагоприятных предикторов, является время начала адекватной антибактериальной терапии. Установлено, что задержка назначения комбинации Меропенема с Полимиксином В более чем на 48 часов от момента первого высева *K. pneumoniae* ассоциирована со 100 % летальностью, тогда как своевременное начало терапии позволило добиться выздоровления всех 77 пациентов, получивших лечение в пределах 48 часов ($p < 0,001$). Этот результат подтверждает данные литературы о критической роли ранней адекватной терапии [2, 38, 54] и убедительно свидетельствует о необходимости максимально раннего старта комбинированной терапии резерва у пациентов с высоким риском.

5.2 Клиническое значение шкалы Klebsiella Mortality Score (KMS) для стратификации риска и выбора терапевтической тактики

Разработанная на основе многофакторного анализа прогностическая шкала Klebsiella Mortality Score (KMS) позволяет количественно оценить индивидуальный риск летального исхода у недоношенных новорожденных с клебсиеллезной инфекцией. Шкала включает шесть параметров, доступных для оценки в рутинной клинической практике: массу тела при рождении, наличие карбапенем-резистентности, стадию некротизирующего энтероколита, уровень тромбоцитов, длительность полного парентерального питания и наличие

септического шока. Каждому параметру присвоен балл, пропорциональный его вкладу в прогноз, суммарный балл варьирует от 0 до 14.

Проведенная валидация шкалы продемонстрировала ее высокую прогностическую точность у недоношенных детей с ЭНМТ-1, ЭНМТ-2 и ОНМТ: площадь под ROC-кривой составила 0,92 (95% ДИ 0,87–0,97), что превосходит показатели универсальных шкал SNAPPE-II и NEOMOD (AUC около 0,76–0,80 по данным литературы [22, 47]). Оптимальное пороговое значение 6 баллов обеспечивает чувствительность 94 % и специфичность 89 % для прогнозирования летального исхода. Выделение трех категорий риска (низкий – 0–4 балла, умеренный – 5–7 баллов, высокий – 8 баллов и выше) позволяет дифференцированно подходить к выбору лечебной тактики.

Для пациентов с низким риском (KMS 0–4) допустима стандартная антибактериальная терапия с динамическим наблюдением. При умеренном риске (KMS 5–7) показано усиление терапевтической тактики, включающее назначение комбинации Меропенема с Полимиксином В при наличии факторов риска CRKP-инфекции, ежедневный мониторинг лабораторных показателей и ультразвуковой контроль. Пациенты с высоким риском (KMS ≥ 8) требуют незамедлительного начала комбинированной терапии резерва, интенсивного мониторинга с ежедневной оценкой органной дисфункции и экстренной хирургической консультации при подозрении на НЭК.

Важно подчеркнуть, что шкала KMS предназначена для использования именно у недоношенных новорожденных. У доношенных детей, как показало исследование, высокие баллы по шкале не коррелируют с летальностью, что требует либо разработки специализированной модификации с учетом хирургического профиля патологии, либо применения шкалы только в популяции недоношенных.

5.3 Дифференцированный подход к антибактериальной терапии в зависимости от группы риска и наличия карбапенем-резистентности

Выбор антибактериальной терапии при клебсиеллезной инфекции у недоношенных новорожденных должен основываться на стратификации риска с использованием шкалы KMS, данных локального микробиологического мониторинга и результатах определения чувствительности выделенного штамма.

С учетом высокого уровня карбапенем-резистентности в исследуемой когорте (от 60,9 % в группе ЭНМТ-1 до 96,4 % в группе ЭНМТ-2) и доказанной критической роли своевременной терапии, пациентам с умеренным и высоким риском ($KMS \geq 6$) рекомендуется назначение комбинации Меропенема с Полимиксином В в качестве стартовой эмпирической терапии еще до получения результатов антибиотикограммы. Меропенем назначается в дозе 40 мг/кг каждые 8 часов в виде продленной 3-часовой инфузии, Полимиксин В – в дозе 2 мг/кг каждые 12 часов внутривенно [66, 93]. При подтверждении чувствительности возбудителя к другим антибиотикам возможна коррекция схемы, однако у пациентов с исходно высоким риском целесообразно продолжение комбинированной терапии не менее 10–14 дней.

Пациентам с низким риском ($KMS 0-4$) и отсутствием факторов риска СРКР-инфекции (например, при известной чувствительности штамма) возможно применение монотерапии карбапенемами или комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с аминогликозидами. Однако при любом ухудшении состояния или появлении признаков органной дисфункции следует незамедлительно переходить к комбинированной терапии резерва.

Необходимо обеспечить максимально быстрый старт комбинированной терапии у пациентов группы риска. Учитывая, что задержка более 48 часов ассоциирована со 100 % летальностью, в отделениях реанимации новорожденных должны быть разработаны организационные протоколы, позволяющие начать терапию в течение первых часов после получения клинико-лабораторных данных,

указывающих на высокий риск ($KMS \geq 6$), не дожидаясь микробиологического подтверждения [54, 108].

Мониторинг эффективности терапии включает ежедневную оценку клинического состояния, динамики лабораторных маркеров (тромбоциты, СРБ, прокальцитонин), контроль почечной и печеночной функции (учитывая потенциальную нефротоксичность Полимиксина В), а также микробиологический контроль с повторными посевами крови и материала из очагов инфекции каждые 48–72 часа до получения отрицательных результатов [8, 15].

5.4 Роль нутритивной поддержки и минимизации ятрогенных факторов риска

Проведенное исследование позволило количественно оценить влияние длительности полного парентерального питания (ППП) на исход генерализованной клебсиеллёзной инфекции у недоношенных новорожденных. Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа (Глава 4, Таблица 24), длительность ППП более 14 суток является мощным независимым фактором риска летального исхода со скорректированным отношением шансов, равным 42,6 ($p=0,010$). Это один из наиболее значимых управляемых факторов, что определяет необходимость активной стратегии, направленной на максимально ранний переход к энтеральному питанию у всех недоношенных детей с клебсиеллёзной инфекцией.

Оптимальной является тактика минимального энтерального питания (трофического питания) с первых суток жизни при отсутствии противопоказаний (тяжелая кишечная непроходимость, НЭК в активной стадии, гемодинамическая нестабильность). Использование материнского молока предпочтительно, поскольку оно содержит факторы иммунной защиты и пребиотики, способствующие формированию нормальной микробиоты кишечника [37, 53]. При невозможности энтерального питания более 7–10 суток необходимо

рассмотреть вопрос о назначении препаратов урсодезоксихолевой кислоты для профилактики холестаза, ассоциированного с ППП.

Контроль катетер-ассоциированных инфекций также является важным компонентом профилактики. Поскольку *K. pneumoniae* обладает способностью к образованию биопленок на поверхности катетеров [25, 68], необходимо строгое соблюдение правил асептики при уходе за центральными венозными катетерами, минимизация длительности их стояния и своевременная замена при подозрении на инфицирование [100]. Использование антибактериальных замков для катетеров может быть рассмотрено у пациентов с длительным ППП и рецидивирующей бактериемией.

Кроме того, важную роль играет коррекция метаболических нарушений: поддержание нормогликемии, профилактика дефицита карнитина, контроль электролитного баланса. Гипоальбуминемия, выявленная у большинства пациентов, требует своевременной коррекции инфузией альбумина, однако основным методом должно быть обеспечение адекватного белкового компонента энтерального питания.

Таким образом, интеграция активной нутритивной поддержки с ранним началом энтерального питания и строгим контролем ятрогенных факторов (длительность ППП, катетер-ассоциированные инфекции) является неотъемлемой частью комплексной терапии, направленной на снижение летальности при клебсиеллёзной инфекции у недоношенных новорожденных.

5.5 Алгоритм ведения новорожденных с подозрением на клебсиеллёзную инфекцию

На основании полученных результатов разработан клинический алгоритм ведения недоношенных новорожденных с подозрением на генерализованную клебсиеллёзную инфекцию, включающий следующие этапы:

1. **Этап: скрининг и ранняя диагностика.** У всех недоношенных детей с факторами риска (длительное ППП, наличие центральных катетеров, предшествующая антибактериальная терапия) при появлении клинических признаков инфекции (ухудшение состояния, лихорадка/гипотермия, нарушения микроциркуляции, дыхательная недостаточность) проводится забор крови на гемокультуру, клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов, СРБ, прокальцитонин [1, 18]. Микробиологическое исследование должно включать посевы из всех потенциальных локусов (трахеальный аспират, моча, ликвор при подозрении на менингит, отделяемое из ран).
2. **Этап: оценка риска по шкале KMS.** При получении данных о наличии *K. pneumoniae* или при высоком клиническом подозрении (особенно у пациентов, длительно находящихся в ОРИТН) рассчитывается балл по шкале KMS. Для этого оцениваются масса тела при рождении, наличие НЭК (по клинико-рентгенологическим/УЗИ данным), уровень тромбоцитов, длительность ППП, а также наличие CRKP (если уже известна резистентность). Суммарный балл определяет группу риска.
3. **Этап: выбор стартовой терапии:**
 - При KMS 0–4 и отсутствии признаков тяжелого сепсиса: возможно начало терапии карбапенемом в монорежиме или комбинацией цефалоспорины III поколения с Амикацином.
 - При KMS 5–7 и любых признаках тяжелой инфекции: показано назначение комбинации Меропенема с Полимиксином В [93]. При наличии гемодинамических нарушений – добавление инотропной поддержки.
 - При KMS ≥ 8 : незамедлительное начало комбинации Меропенем + Полимиксин В, перевод на ИВЛ при необходимости, экстренная консультация хирурга для исключения НЭК III, усиленный мониторинг органных функций.
4. **Этап: динамическое наблюдение и коррекция терапии:**

- Ежедневная оценка клинического состояния, динамика тромбоцитов, СРБ, прокальцитонина.
 - Повторные гемокультуры через 48–72 часа для оценки эффективности.
 - При получении результатов антибиотикограммы возможна коррекция терапии, однако у пациентов с исходно высоким риском целесообразно сохранять комбинированную терапию не менее 10–14 дней.
 - Ультразвуковой контроль брюшной полости при подозрении на НЭК, нейросонография при неврологической симптоматике.
5. **Нутритивная поддержка:** максимально ранний переход на энтеральное питание (материнское молоко) [37], при невозможности – назначение урсодезоксихолевой кислоты, контроль альбумина и коррекция гипопроteinемии.
6. **Профилактика осложнений:** строгий контроль катетеров, ежедневная оценка необходимости их сохранения, использование антибактериальных замков по показаниям [100].

5.6 Ограничения исследования и перспективы дальнейших исследований

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов и внедрении разработанных рекомендаций. Основным ограничением является одноцентровой характер исследования, что может влиять на воспроизводимость результатов в других стационарах с иной структурой пациентов и локальным микробиологическим пейзажем. Относительно небольшой объем выборки, особенно в подгруппах с летальными исходами, не позволил провести более детальный анализ и ограничивает статистическую мощь некоторых сравнений.

Шкала KMS прошла внутреннюю валидацию с использованием бутстреп-метода, однако для широкого клинического применения необходима ее внешняя валидация на независимых многоцентровых когортах пациентов. Особое значение имеет валидация шкалы в различных популяциях недоношенных детей, включая регионы с иной распространенностью карбапенем-резистентности и доступностью антибактериальных препаратов.

Выявленная несостоятельность шкалы у доношенных новорожденных требует разработки специализированной версии, которая учитывала бы хирургический профиль патологии, тип и срочность оперативного вмешательства, наличие врожденных пороков развития и послеоперационных осложнений. Такая версия должна быть валидирована на отдельной когорте доношенных детей с клебсиеллезной инфекцией, преимущественно послеоперационной.

Перспективным направлением является интеграция в прогностические модели молекулярно-генетических маркеров резистентности (гены *blaKPC*, *blaNDM*, *blaOXA-48*) и факторов вирулентности, что позволит еще более точно прогнозировать течение инфекции и выбирать таргетную терапию [39, 95]. Также необходимы исследования по оценке эффективности и безопасности новых антибактериальных препаратов (Цефтазидим/Авибактам, Цефидерокол, Цефепим/Таниборбактам) у новорожденных, особенно глубоко недоношенных, с разработкой оптимальных режимов дозирования [29, 46, 70].

Важным направлением является изучение адьювантных методов терапии, таких как внутривенные иммуноглобулины, рекомбинантный интерферон- γ , ингибиторы TLR4, которые могут модулировать патологический иммунный ответ у недоношенных детей и улучшать исходы при тяжелом сепсисе [35, 63]. Также требуют дальнейшего изучения оптимальные стратегии нутритивной поддержки и профилактики катетер-ассоциированных инфекций у данной категории пациентов [37, 100].

Таким образом, проведенное исследование позволило разработать и научно обосновать комплексный подход к ведению недоношенных новорожденных с

генерализованной клебсиеллёзной инфекцией. Ключевыми элементами этого подхода являются:

1. Стратификация риска с использованием специализированной прогностической шкалы KMS, позволяющей выделить группы пациентов с низким, умеренным и высоким риском летального исхода.
2. Дифференцированный выбор антибактериальной терапии с обязательным назначением комбинации Меропенема с Полимиксином В у пациентов с высоким риском ($KMS \geq 6$) в качестве стартовой эмпирической терапии, что обусловлено высоким уровнем карбапенем-резистентности и критической ролью своевременности лечения.
3. Активная стратегия минимизации ятрогенных факторов риска, прежде всего сокращение длительности полного парентерального питания и строгий контроль катетер-ассоциированных инфекций.
4. Четкий алгоритм ведения, интегрирующий этапы диагностики, оценки риска, выбора терапии и динамического наблюдения.

Внедрение разработанных рекомендаций в клиническую практику позволит стандартизировать подход к ведению наиболее уязвимой категории пациентов – недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела – и потенциально улучшить исходы лечения клебсиеллёзной инфекции. Дальнейшие исследования должны быть направлены на внешнюю валидацию шкалы KMS, разработку ее модификаций для различных клинических ситуаций и интеграцию новых диагностических и терапевтических технологий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое исследование подтвердило, что генерализованная клебсиеллёзная инфекция у недоношенных новорожденных остаётся одним из наиболее тяжёлых состояний в неонатологии, характеризующимся высокой летальностью (от 6,9 % до 23,7 % в зависимости от массы тела), что согласуется с данными мировых исследований [2, 7, 27, 41]. Полученные результаты позволили не только подтвердить известные факторы риска, но и количественно оценить их вклад в прогноз, а также разработать специализированный инструмент стратификации – шкалу *Klebsiella Mortality Score* (KMS).

Роль карбапенем-резистентности. Выявленная ведущая роль CRKP в структуре летальности (OR до 18,0 в группе ЭНМТ и 13,4 в группе ОНМТ) соответствует глобальным тенденциям. По данным мета-анализа Ну и соавт. (2023), наличие карбапенем-резистентности повышает риск смерти у новорожденных в 2,5–3,8 раза [49]. Более высокие значения OR в нашем исследовании могут объясняться высокой частотой CRKP в популяции (до 96,4 % во 2-й группе) и ограниченным арсеналом эффективных препаратов. Сходные данные получены Nordberg и соавт. (2020), показавшими, что летальность при CRKP-инфекции у новорожденных достигает 28,6 % [27].

Некротизирующий энтероколит. НЭК III стадии ожидаемо оказался мощнейшим предиктором летальности (OR до 24,0), что полностью соответствует данным литературы. По данным Neu и Walker (2011), летальность при хирургических формах НЭК у детей с ЭНМТ достигает 50–60 % [81]. Ganji и соавт. (2023) подчёркивают, что сочетание НЭК с инфекцией, вызванной *K. pneumoniae*, ассоциировано с наихудшим прогнозом [42]. В нашем исследовании комбинация CRKP + НЭК III + тяжёлая тромбоцитопения была фатальной во всех наблюдениях при отсутствии своевременной терапии.

Тромбоцитопения. Выявленная роль тромбоцитопении как независимого предиктора (OR до 12,5) подтверждает концепцию иммунотромбоза и

эндотелиальной дисфункции при граммотрицательном сепсисе. Ree и соавт. (2017) показали, что тромбоцитопения $<50 \times 10^9/\text{л}$ у новорожденных с сепсисом увеличивает риск летального исхода в 4,2 раза [115]. Более высокие значения OR в нашем исследовании могут отражать более тяжёлый контингент пациентов (преимущественно с ЭНМТ/ОНМТ) и высокую частоту CRKP.

Роль длительного парентерального питания. Наиболее неожиданным и важным результатом стало выявление независимой роли ППП >14 суток как фактора риска (AOR 42,6). В литературе ППП традиционно рассматривается как необходимый компонент выхаживания, но его связь с летальностью при клебсиеллёзной инфекции ранее не подчёркивалась столь отчётливо. Mantegazza и соавт. (2018) указывают на повышенный риск катетер-ассоциированных инфекций и холестаза при длительном ППП [53], однако количественная оценка вклада в летальность при CRKP-инфекции представлена впервые.

Эффективность комбинированной терапии. Ключевым результатом является доказательство протективного эффекта своевременного назначения комбинации Меропенем+Полимиксин В. Среди 77 пациентов, получивших терапию в первые 48 часов, летальность составила 0 %, тогда как при отсрочке погибли все 14 детей ($p < 0,001$). Эти данные согласуются с исследованиями Sharma и соавт. (2017), показавшими синергизм комбинации в отношении CRKP *in vitro* и *in vivo* [93], а также с международными рекомендациями, подчёркивающими критическую роль ранней адекватной терапии [54, 108]. В условиях отсутствия зарегистрированных для новорождённых альтернатив (Цефтазидим/вибактам, Цефидерокол) эта комбинация остаётся единственной реально доступной опцией спасения в Российской Федерации.

Прогностическая шкала KMS. Разработанная шкала продемонстрировала высокую прогностическую точность (AUC 0,92), превосходящую универсальные шкалы SNAPPE-II (AUC около 0,76–0,80 по данным литературы [22, 47]). Это обусловлено включением в шкалу патоген-специфических факторов (CRKP) и осложнений, характерных именно для клебсиеллёзной инфекции (НЭК III, тяжёлая тромбоцитопения). Аналогичный подход – создание специализированных

шкал для конкретных нозологий – активно развивается в современной медицине [31, 79].

Ограничения исследования. Настоящая работа имеет ряд особенностей, которые одновременно определяют границы интерпретации полученных результатов и открывают перспективы для дальнейших исследований. Одноцентровой дизайн, при всей глубине анализа, предполагает необходимость последующей мультицентровой внешней валидации разработанной шкалы KMS для подтверждения ее воспроизводимости в различных клинических условиях. Относительная редкость летальных исходов в подгруппах с экстремально низкой массой тела ограничила возможности более дробного статистического анализа, однако примененные методы бутстрепа подтвердили устойчивость модели. Важно подчеркнуть, что выявленная ограниченная прогностическая ценность шкалы KMS у доношенных новорожденных не является ее недостатком, а отражает принципиальные патогенетические различия в течении клебсиеллёзной инфекции, установленные в ходе настоящего исследования. У данной категории пациентов летальность определяется преимущественно тяжестью исходной хирургической патологии, а не инфекционным процессом как таковым, что диктует необходимость создания отдельной специализированной прогностической модели (KMS-Surgical), учитывающей хирургические факторы риска.

Кроме того, в рамках данной работы не проводилось типирование молекулярно-генетических механизмов резистентности (генов карбапенемаз). Интеграция этих данных в прогностические модели представляет собой одно из наиболее перспективных направлений для дальнейшего повышения точности индивидуализированного прогнозирования и выбора таргетной терапии.

Фактор доношенности: включение в исследование группы доношенных новорожденных носило принципиальный характер, поскольку позволяло оценить вклад гестационной зрелости в исход инфекционного процесса, отделив его от влияния таких факторов, как хирургическая патология и ятрогенные вмешательства. Важно подчеркнуть, что доношенные дети в условиях критического состояния также не являются полностью «зрелыми» в

функциональном смысле: они подвергаются массивным хирургическим вмешательствам (81,3% оперированы), длительной инвазивной терапии, что создает предпосылки для нозокомиального инфицирования и может сопровождаться транзиторными нарушениями иммунной реактивности. Тем не менее, полученные данные демонстрируют качественное различие: у доношенных детей, несмотря на высокую частоту тяжелых врожденных пороков, длительную госпитализацию и инвазивные вмешательства, летальность, связанная непосредственно с генерализованной клебсиеллезной инфекцией, отсутствовала (0%).

Это наблюдение имеет ключевое значение для понимания патогенеза. Оно свидетельствует о том, что у пациентов с исходно более зрелой иммунной системой даже инфицирование карбапенем-резистентным штаммом и развитие сепсиса не являются фатальными при условии адекватной терапии основного (хирургического) заболевания. Таким образом, главным патогенетическим фактором, определяющим неблагоприятный прогноз при неонатальном клебсиеллезном сепсисе, выступает не столько вирулентность возбудителя, сколько неспособность макроорганизма к эффективному иммунному ответу, обусловленная глубокой морфофункциональной незрелостью. Доношенные дети служат в этом контексте референтной группой, демонстрирующей, что даже в условиях тяжелого критического состояния (хирургическая агрессия, инвазивные вмешательства) сохранная иммунная реактивность позволяет контролировать инфекцию, и прогноз определяется исключительно успешностью коррекции фоновой хирургической патологии. Это обосновывает необходимость принципиально разных подходов к прогнозированию и ведению двух исследуемых популяций.

ВЫВОДЫ

1. Установлены принципиальные различия в течении генерализованной клебсиеллёзной инфекции в зависимости от гестационного возраста. У недоношенных детей с экстремально низкой (менее 1000 г) и очень низкой (1000–1500 г) массой тела инфекция реализуется как тяжелый поздний нозокомиальный сепсис, характеризующийся высокой частотой межгоспитальных переводов (65,5–71,1%), доминированием карбапенем-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* (от 60,9% в группе с массой менее 750 г до 96,4% в группе 751–999 г) и стадийностью микробной колонизации: коагулазонегативные стафилококки (3–4 недели) → неферментирующие грамотрицательные бактерии (5 недель) → *Klebsiella pneumoniae* (7–8 недель). Лабораторные маркеры системного воспаления достигают максимальных значений у детей с очень низкой массой тела: медиана уровня тромбоцитов $25 \times 10^9/\text{л}$, частота тромбоцитопении менее $50 \times 10^9/\text{л}$ – 58%, медиана С-реактивного белка 122 мг/л. У доношенных новорожденных инфекция является преимущественно осложнением хирургической патологии (81,3% оперированы) и протекает с минимальными лабораторными нарушениями и отсутствием летальности (0%), несмотря на наличие карбапенем-резистентных штаммов у 34,4% пациентов.
2. Доказано, что своевременное назначение комбинированной антибактериальной терапии является критическим фактором выживания. Начало терапии комбинацией Меропенема и Полимиксина В в пределах 48 часов от момента первого высева *Klebsiella pneumoniae* ассоциировано с отсутствием летальных исходов (77 детей), тогда как задержка терапии более 48 часов приводит к 100% летальности (14 детей; $p < 0,001$). Монотерапия карбапенемами в условиях доминирования карбапенем-резистентных штаммов клинически неэффективна. Длительность полного

парентерального питания более 14 суток является мощным независимым управляемым фактором риска летального исхода (скорректированное отношение шансов 42,6; 95% доверительный интервал 2,49–729; $p=0,010$). Сокращение длительности парентерального питания до менее 14 суток с максимально ранним переходом на энтеральное питание позволяет снизить летальность в 2,8–4,2 раза.

3. Выявлены и количественно оценены независимые предикторы летального исхода для новорожденных различного гестационного возраста. Для детей с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г) ведущими предикторами являются: наличие карбапенем-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* (отношение шансов до 18,0; $p=0,01$), некротизирующий энтероколит II–III стадии (отношение шансов до 24,0; $p=0,006$) и тяжёлая тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$ (отношение шансов до 12,5–16,0; $p < 0,05$). Для детей с очень низкой массой тела (1000–1500 г) дополнительными значимыми факторами служат: сепсис, вызванный карбапенем-резистентными штаммами (отношение шансов 9,4; $p < 0,001$), некротизирующий энтероколит III стадии (отношение шансов 8,1; $p < 0,001$) и тромбоцитопения менее $30 \times 10^9/\text{л}$ (отношение шансов 4,5; $p < 0,05$). Сочетание карбапенем-резистентных штаммов, некротизирующего энтероколита III стадии и тяжёлой тромбоцитопении при отсутствии своевременной адекватной терапии ассоциировано со 100% летальностью.
4. На основе выявленных предикторов разработана и валидирована специализированная прогностическая шкала *Klebsiella Mortality Score*, интегрирующая массу тела при рождении, наличие карбапенем-резистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, стадию некротизирующего энтероколита, уровень тромбоцитов, длительность полного парентерального питания и наличие септического шока. Шкала продемонстрировала отличную прогностическую способность для недоношенных новорожденных: площадь под ROC-кривой составила 0,92 (95% доверительный интервал 0,87–0,97). Оптимальное пороговое значение 6

баллов обеспечивает высокую чувствительность (94%) и специфичность (89%) в прогнозировании летального исхода, что позволяет эффективно стратифицировать пациентов на группы низкого (0–4 балла), умеренного (5–7 баллов) и высокого (8 баллов и выше) риска. Внутренняя валидация методом бутстрепа подтвердила стабильность модели (среднее значение площади под ROC-кривой 0,91).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для клинической практики

При поступлении в ОРИТН всех недоношенных новорожденных с клиническими признаками инфекции и выделении *K. pneumoniae* рассчитывать балл по шкале KMS для стратификации риска летального исхода. При $KMS \geq 6$ у недоношенных с ЭНМТ/ОНМТ рекомендовать назначение комбинации Меропенем+Полимиксин В в качестве стартовой эмпирической терапии (Меропенем 40 мг/кг каждые 8 ч в виде продлённой 3-х часовой инфузии, Полимиксин В 2 мг/кг каждые 12 ч в/в) без ожидания результатов антибиотикограммы. При $KMS 0-4$ и отсутствии признаков тяжёлого сепсиса возможно начало терапии карбапенемом в монорежиме или комбинацией цефалоспорины III поколения с Амикацином с последующей коррекцией по результатам микробиологического исследования.

Рекомендуется обеспечить старт комбинированной терапии в максимально короткие сроки (в идеале – в первые 6–12 часов, не позднее 48 часов от момента первого высева *K. pneumoniae*), учитывая, что задержка более 48 часов ассоциирована со 100 % летальностью.

Рекомендуется проводить мониторинг уровня тромбоцитов, СРБ, прокальцитонина, контроль почечной и печёночной функции (с учётом нефротоксичности Полимиксина В). При подозрении на НЭК (вздутие живота, застойное отделяемое по зонду, кровь в стуле) рекомендуется выполнять УЗИ брюшной полости и обзорную рентгенографию; при подтверждении НЭК III стадии – показана экстренная хирургическая консультация.

Желательно минимизировать длительность полного парентерального питания, начиная минимальное энтеральное питание (трофическое) с первых суток жизни при отсутствии противопоказаний; предпочтительно использование материнского молока.

При длительном ППП (>7–10 суток) рассмотреть возможность назначения урсодезоксихолевой кислоты для профилактики холестаза. Рекомендуется соблюдать правила асептики при уходе за центральными венозными катетерами, минимизировать длительность их стояния; при подозрении на катетер-ассоциированную инфекцию – своевременная замена катетера.

2. Для организаторов здравоохранения

Рекомендуется внедрить шкалу KMS в клинические протоколы и стандарты оказания медицинской помощи новорожденным с инфекциями в ОРИТН; обеспечить возможность экспресс-диагностики карбапенем-резистентности (по возможности – детекции генов карбапенемаз *blaKPC*, *blaNDM*, *blaOXA-48*); создать систему локального микробиологического мониторинга для своевременного выявления циркуляции CRKP-штаммов и коррекции протоколов эмпирической терапии и организовать регулярное обучение медицинского персонала интерпретации шкалы KMS и тактике ведения пациентов с клебсиеллезной инфекцией.

3. Для образовательного процесса

Желательно включить в программы подготовки ординаторов и врачей-неонатологов разделы по диагностике, лечению и прогнозированию исходов инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, с акцентом на использование шкалы KMS; проводить клинические разборы и симуляционные тренинги по отработке алгоритма ведения пациентов с клебсиеллезным сепсисом.

4. Перспективные направления

Целесообразно провести многоцентровую внешнюю валидацию шкалы KMS на независимых когортах пациентов; разработать специализированную версию шкалы для доношенных новорожденных с хирургической патологией (KMS-surgical); изучить возможность интеграции в шкалу молекулярно-генетических маркеров резистентности и вирулентности и оценить эффективность и безопасность новых антибактериальных препаратов (Цефтазидим/Авибактам, Цефидерокол) у новорожденных с CRKP-инфекцией при их появлении в клинической практике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБТ	антибактериальная терапия
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БЛД	бронхолегочная дисплазия
БЛРС	β -лактамазы расширенного спектра (см. также ESBL)
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПР	врожденный порок развития
ВПС	врожденный порок сердца
ГБП	гемолитическая болезнь плода
ГЗФАП	гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
ГСД	гестационный сахарный диабет
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ	доверительный интервал
ДН	дыхательная недостаточность
ЗВУР	задержка внутриутробного развития
ЗРП	задержка роста плода
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИМВП	инфекция мочевыводящих путей
ИМТ	индекс массы тела
ИЦН	истмико-цервикальная недостаточность
КСГ	крупный к сроку гестации

НВД	наружное вентрикулярное дренирование
НК	недостаточность кровообращения
НЭК	некротизирующий энтероколит
ОАП	открытый артериальный проток
ОАРИТН	отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОНМТ	очень низкая масса тела (1000–1500 г)
ОПН	острая почечная недостаточность
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОРИТН	отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОШ	отношение шансов (OR)
ПВЛ	перивентрикулярная лейкомаляция
ПКВ	постконцептуальный возраст
ППП	полное парентеральное питание
ПЦ	перинатальный центр
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РДС	респираторный дистресс-синдром
СГВ	соответствующий гестационному возрасту
СЗП	свежезамороженная плазма
СРБ	С-реактивный белок
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФП	фетоплацентарная недостаточность? (уточните при необходимости)
ХФПН	хроническая фетоплацентарная недостаточность
ЦМВ	цитомегаловирус
ЦНС	центральная нервная система
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение

ЭНМТ	экстремально низкая масса тела (<1000 г)
ADAMTS13	A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin type 1 motif, member 13 (дизинтегрин-подобная металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина-1, тип 13)
AOR	adjusted odds ratio (скорректированное отношение шансов)
AUC	Area Under Curve (площадь под ROC-кривой)
BARNARDS	Burden of Antibiotic Resistance in Neonates from Developing Societies
cKp	classical <i>Klebsiella pneumoniae</i> (классическая <i>Klebsiella pneumoniae</i>)
COR	crude odds ratio (нескорректированное отношение шансов)
CRE	Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (карбапенем-резистентные энтеробактерии)
CRIB	Clinical Risk Index for Babies (клинический индекс риска для новорожденных)
CRKP	Carbapenem-Resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> (карбапенем-резистентная <i>Klebsiella pneumoniae</i>)
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamase (β -лактамаза расширенного спектра; см. также БЛРС)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам)
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (глобальная система мониторинга резистентности к антибиотикам)

GPIb α	Glycoprotein Ib alpha (гликопротеин Ib альфа)
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen – DR isotype (изотип человеческого лейкоцитарного антигена – DR)
hvKp	hypervirulent <i>Klebsiella pneumoniae</i> (гипервирулентная <i>Klebsiella pneumoniae</i>)
I-FABP	Intestinal Fatty Acid-Binding Protein (кишечный жирнокислотный связывающий белок)
IDSA	Infectious Diseases Society of America (Американское общество инфекционных болезней)
IFN- γ	интерферон- γ
IgA	иммуноглобулин А
IgG	иммуноглобулин G
IL	интерлейкин (IL-1 β , IL-6, IL-10)
IPF	Immature Platelet Fraction (фракция незрелых тромбоцитов)
KMS	<i>Klebsiella</i> Mortality Score (шкала летальности при клебсиеллёзной инфекции)
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase (карбапенемаза <i>Klebsiella pneumoniae</i>)
LPS	липополисахарид
MALDI-TOF MS	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролётной масс-спектрометрией)
MDR	Multidrug-Resistant (множественная лекарственная устойчивость)
NDM	New Delhi metallo-beta-lactamase (металло- β -

	лактамаза Нью-Дели)
NEOMOD	Neonatal Multiple Organ Dysfunction score (шкала полиорганной дисфункции у новорожденных)
NETs	Neutrophil Extracellular Traps (нейтрофильные внеклеточные ловушки)
NGS	Next-Generation Sequencing (высокопроизводительное секвенирование)
OR	odds ratio (отношение шансов)
PNAC	Parenteral Nutrition-Associated Cholestasis (холестаз, ассоциированный с парентеральным питанием)
ROC	Receiver Operating Characteristic (операционная характеристика приёмника)
SARM1	Sterile alpha and TIR motif containing 1 (белок, содержащий стерильный альфа- и TIR-мотивы)
SNAPPE-II	Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II (перинатальная шкала острого состояния новорожденного с дополнениями II)
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment (шкала оценки органной недостаточности)
T3SS	Type III Secretion System (система секреции III типа)
TLR4	Toll-like receptor 4 (Толл-подобный рецептор 4)
TNF- α	фактор некроза опухоли альфа
vWF	фактор Виллебранда
XDR	Extensively Drug-Resistant (широкая лекарственная устойчивость)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю.С. Сепсис новорожденных / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, Д.О. Иванов. – СПб.: СПбГПМУ, 2019. – 176 с.
2. Антибактериальная резистентность *KL. PNEUMONIA* и современные подходы к терапии нозокомиальных инфекций у недоношенных новорожденных / Ю.А. Белецкая, Е.Е. Яковлева, А.В. Яковлев, П.Д. Шабанов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 54–60. – DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.8.
3. Белоцерковский, Б.З. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам / Б.З. Белоцерковский, Д.Н. Проценко, Е.Б. Гельфанд // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 5. – С. 22–35.
4. Диагностика, терапия и профилактика неонатальных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью: исторический аспект и современные представления / И.М. Амелин, И.В. Никитина, А.Б. Гордеев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 7. – С. 48–57. – DOI: 10.18565/aig.2024.115.
5. Динамика развития микробиома ребенка, длительно госпитализированного в отделении интенсивной терапии. Клинический случай / И.Н. Марковская, И.А. Лисица, Ю.В. Кузнецова [и др.] // Children's Medicine of the North-West. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 123–135. – DOI: 10.56871/CmN-W.2024.50.20.013.
6. Карбапенемазы, продуцируемые штаммами *K. pneumoniae* возбудителями ИСМП в стационарах Санкт-Петербург / С.А. Егорова, Л.В. Липская, И.Б. Коноваленко [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 3. – С. 22.

7. Клебсиеллёзный неонатальный сепсис / А.В. Царегородцев, В.А. Хаертынов, И.В. Анохин, Д.Р. Николаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4.
8. Клинико-лабораторные признаки полиорганной дисфункции у новорожденных с внутриамниотической инфекцией: проспективное наблюдательное исследование / Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, Е.Ю. Павловская [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2023. – № 3. – С. 137–148. – DOI: 10.21320/1818-474X-2023-3-137-148.
9. Клинические рекомендации по выхаживанию новорожденных с ОНМТ / Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. – 2023.
10. Крыжановская, О.А. Чувствительность к антибиотикам и механизмы устойчивости к карбапенемам *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии. – Москва, 2016. – 25 с.
11. Лазарева, А.В. Микробиологическая характеристика, механизмы устойчивости к антибиотикам и молекулярная эпидемиология резистентных форм респираторных патогенов и госпитальных грамотрицательных бактерий: автореф. дис. /Анны Валерьевны Лазаревой д-ра мед. наук: 03.02.03. – М., 2019. – 48 с.
12. Ларионова, О.С. Распространенность генов метилтрансфераз 16S рРНК среди многолекарственно-устойчивых изолятов *Klebsiella pneumoniae* в ОРИТ / О.С. Ларионова, В.А. Руднов// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 156–163.
13. Нозокомиальная клебсиеллёзная инфекция у новорожденных детей / И.В. Николаева, В.В. Анохин, В.А. Хаертынов [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – С. 5.
14. Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов / Е.В. Елисеева, И.С. Азизов, Н.А. Зубарева [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21, № 4. – С. 283–307. – DOI: 10.36488/смас.2019.4.282-309.

15. Особенности микробной колонизации новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии / Л.А. Любасовская, М.А. Корниенко, Т.В. Припутневич [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58, № 3. – С. 87–91.
16. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара / Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, Е.Ю. Павловская [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 56–63. – DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63.
17. Ребенок, рожденный путем операции кесарева сечения: риски для здоровья и возможности их минимизации / И.Н. Захарова, С.Е. Украинцев, А.Л. Заплатников [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 28–38. – DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-28-38.
18. Сепсис у детей. Федеральные клинические рекомендации (проект) / А.У. Лекманов, П.И. Миронов, Ю.С. Александрович, Д.К. Азовский // – 2021. – Т. 2, № 11. – С. 241–292. – DOI: 10.17816/psaic969.
19. 2024 Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community-Acquired Pneumonia / D. Chaudhuri, A.M. Nei, B. Rochweg [et al.] // Critical Care Medicine. – 2024. – Vol. 52, no. 5. – P. e219–e233. – DOI: 10.1097/CCM.0000000000006172.
20. Ajulo, S. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS 2022): Investigating the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption data across the participating countries / S. Ajulo, B. Awosile // PLoS One. – 2024. – Vol. 19, no. 2. – P. e0297921. – DOI: 10.1371/journal.pone.0297921.
21. An outbreak of extensively drug-resistant and hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in an intensive care unit of a teaching hospital in Southwest China / S. Liu, Y. Ding, Y. Xu [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2022. – Vol. 12. – Article no. 979219. – DOI: 10.3389/fcimb.2022.979219.

22. Assessing mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB-II, and SNAPPE-II / L. Gagliardi, A. Cavazza, A. Brunelli [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – Fetal and Neonatal Edition. – 2004. – Vol. 89, no. 5. – P. F419-F422. – DOI: 10.1136/adc.2003.031286.
23. Bacterial profile and antimicrobial susceptibility patterns of common neonatal sepsis pathogens in Gulf Cooperation Council countries: A systematic review and meta-analysis / M.C. Jihwaprani, I. Sula, D. Cocha [et al.] // Qatar Medical Journal. – 2024. – Vol. 2024, no. 4. – Article no. 62. – DOI: 10.5339/qmj.2024.62.
24. Bengoechea, J.A. Klebsiella pneumoniae infection biology: living to counteract host defences / J.A. Bengoechea, J. Sa Pessoa // FEMS Microbiology Reviews. – 2019. – Vol. 43, no. 2. – P. 123–144. – DOI: 10.1093/femsre/fuy043.
25. Biofilm formation and antibiotic resistance of Klebsiella pneumoniae isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesia / H. Nirwati, K. Sinanjung, F. Fahrnunissa [et al.] // BMC Proceedings. – 2019. – Vol. 13, Suppl. 11. – Article no. 20. – DOI: 10.1186/s12919-019-0176-7.
26. Bush, K. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens / K. Bush, P.A. Bradford // Clinical Microbiology Reviews. – 2020. – Vol. 33, no. 2. – e00047-19. – DOI: 10.1128/CMR.00047-19.
27. Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in neonates: a 7-year study / V. Nordberg, E. Iversen, A.-K. Jonsson [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2020. – Vol. 75, no. 4. – P. 1032–1039. – DOI: 10.1093/jac/dkz550.
28. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases / L.S. Munoz-Price, L. Poirel, R.A. Bonomo [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 13, no. 9. – P. 785–796. – DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
29. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae / D. van Duin, J.J. Lok, M. Earley [et

- al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 66, no. 2. – P. 163–171. – DOI: 10.1093/cid/cix783.
30. Colistin-tigecycline combination therapy for MDR Gram-negative infections in NICU: A multicenter retrospective study / C. Tzialla, A. Borghesi, S. Garofoli [et al.] // *Pediatric Research*. – 2022. – Vol. 91, no. 4. – P. 867–873. – DOI: 10.1038/s41390-021-01809-8.
31. Diagnosing early-onset neonatal sepsis in low-resource settings: development of a multivariable prediction model / S.R. Neal, F. Fitzgerald, S. Chimhuya [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 2023. – Vol. 108, no. 8. – P. 608–615. – DOI: 10.1136/archdischild-2022-325158.
32. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial / D.M. Payen, J. Guilhot, Y. Launey [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2015. – Vol. 41, no. 6. – P. 975–984. – DOI: 10.1007/s00134-015-3751-z.
33. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial / S.M. Opal, P.F. Laterre, B. Francois [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309, no. 11. – P. 1154–1162. – DOI: 10.1001/jama.2013.2194.
34. Effect of thrombopoietin receptor agonists on the apoptotic profile of platelets in patients with chronic immune thrombocytopenia / W.B. Mitchell, M.P. Pinheiro, N. Boulad [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2014. – Vol. 89, no. 12. – P. E228–E234. – DOI: 10.1002/ajh.23832.
35. Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis / B. Pan, P. Sun, R. Pei [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2023. – Vol. 21, article no. 765. – DOI: 10.1186/s12967-023-04592-8.
36. Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne blaKPC-3 Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections / R.K. Shields, L. Chen, S. Cheng [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2017. – Vol. 61, no. 3. – e02097-16. – DOI: 10.1128/AAC.02097-16.

37. Embleton, N.D. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts / N.D. Embleton, S.J. Moltu // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2023. – Vol. 76, no. 2. – P. 248–268. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000003642.
38. ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* strains exhibit enhanced airway epithelial cell invasion via upregulation of type 1 and type 3 fimbriae / L. Chen, Z. Zhu, W. Chen [et al.] // *Infection and Immunity*. – 2023. – Vol. 91, no. 4. – P. e00412-22. – DOI: 10.1128/iai.00412-22.
39. Evaluating molecular epidemiology of carbapenem CRE non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* strains / A. Çağla, A.K. Özlem, S. Mustafa [et al.] // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2023. – Vol. 22. – Article 93. – DOI: 10.1186/s12941-023-00640-9.
40. Extended-spectrum beta-lactamases among *Klebsiella pneumoniae* from Iraqi patients with community-acquired pneumonia / F.E.A. Raouf, E. Benyagoub, M.K. Alkudhairy [et al.] // *Revista da Associação Médica Brasileira*. – 2022. – Vol. 68, no. 6. – P. 833–837. – DOI: 10.1590/1806-9282.20220222.
41. Fleischmann-Struzek, C. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review / C. Fleischmann-Struzek, D.M. Goldfarb // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2018. – Vol. 6, no. 3. – P. 223–230. – DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
42. Ganji, N. Necrotizing enterocolitis: recent advances in treatment with translational potential / N. Ganji, B. Li, C. Lee, A. Pierro // *Pediatric Surgery International*. – 2023. – Vol. 39, no. 1. – Article no. 205. – DOI: 10.1007/s00383-023-05476-0.
43. Geleta, D. Molecular and clinical insights into extended-spectrum β -lactamase genes of *Klebsiella pneumoniae* isolated from neonatal sepsis in Ethiopia / D. Geleta, G. Abebe // *BMC Infectious Diseases*. – 2024. – Vol. 24. – Article no. 1442. – DOI: 10.1186/s12879-024-10344-w.
44. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants / S.R. Hintz, D.E. Kendrick, B.R. Vohr [et al.]

- // *Acta Paediatrica*. – 2006. – Vol. 95, no. 10. – P. 1239–1248. – DOI: 10.1080/08035250600599727.
45. Grech, V. The global child sex ratio: A review / V. Grech, N.R. Saunders, // *Early Human Development*. – 2019. – Vol. 127. – P. 54–60. – DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.002.
46. Griffith, D.C. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Vaborbactam, a Novel Beta-Lactamase Inhibitor, in Combination with Meropenem / D.C. Griffith, M. Sabet // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2018. – Vol. 63, no. 1. – P. e01659-18. – DOI: 10.1128/AAC.01659-18.
47. Harsha, S.S. SNAPPE-II (Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension-II) in Predicting Mortality and Morbidity in NICU / S.S. Harsha, B.R. Archana // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2015. – Vol. 9, no. 10. – SC10–SC12. – DOI: 10.7860/JCDR/2015/14848.6677.
48. Heird, W.C. Parenteral nutrition in low-birth-weight infants / W.C. Heird, M.R. Gomez // *Annual Review of Nutrition*. – 1996. – Vol. 16. – P. 471–499. – DOI: 10.1146/annurev.nu.16.070196.002351.
49. Hu, Y. Prevalence and clonal diversity of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* causing neonatal infections: A systematic review of 128 articles across 30 countries / Y. Hu, Y. Yang // *PLoS Medicine*. – 2023. – Vol. 20, no. 6. – e1004233. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1004233.
50. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae* / T.A. Russo, R. Olson, C.T. Fang [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2018. – Vol. 56, no. 9. – e00776-18. – DOI: 10.1128/JCM.00776-18.
51. Immature anti-inflammatory response in neonates / C. Schultz, P. Temming, P. Bucky [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2004. – Vol. 135, no. 1. – P. 130–136. – DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02313.x.
52. Immature platelet fraction as a predictor of platelet recovery following hematopoietic progenitor cell transplantation / M.L. Zucker, C.A. Murphy, J.M. Rachel [et al.] // *Lab Hematology*. – 2006. – Vol. 12. – P. 125–130.

53. Indications and complications of inpatient parenteral nutrition prescribed to children in a large tertiary referral hospital / C. Mantegazza, N. Landy, G.V. Zuccotti [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2018. – Vol. 44, article no. 66. – DOI: 10.1186/s13052-018-0505-x.
54. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections / P.D. Tamma, S.L. Aitken, R.A. Bonomo [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 77, no. 2. – P. 187–212. – DOI: 10.1093/cid/ciad428.
55. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity / T. Strunk, A. Currie, P. Richmond [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2011. – Vol. 24, no. 1. – P. 25–31. – DOI: 10.3109/14767058.2010.482605.
56. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) / B.T. Tsuji, J.M. Pogue, A.P. Zavascki [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 41, no. 3. – P. 220–254. – DOI: 10.1002/phar.2505.
57. Interplay between coagulation and inflammation in infectious diseases: A narrative review / V.B. Lê, L. Cassaro, G.F. Simonetti [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, no. 20. – Article no. 11073. – DOI: 10.3390/ijms222011073.
58. Jihwaprani, M.C. Bacterial profile and antimicrobial susceptibility patterns of common neonatal sepsis pathogens in Gulf Cooperation Council countries: A systematic review and meta-analysis / M.C. Jihwaprani, I. Sula // *Qatar Medical Journal*. – 2024. – Vol. 2024, no. 4. – Article no. 62. – DOI: 10.5339/qmj.2024.62.

59. Kelleher, J. Mortality and intestinal failure in surgical necrotizing enterocolitis / J. Kelleher, H. Mallick // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2013. – Vol. 48, no. 3. – P. 568–572. – DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.11.028.
60. Kherroubi, L. Navigating fluoroquinolone resistance in Gram-negative bacteria: a comprehensive evaluation / L. Kherroubi, J. Bacon, K.M. Rahman // *JAC-Antimicrobial Resistance*. – 2024. – Vol. 6, no. 4. – dlac127. – DOI: 10.1093/jacamr/dlae127.
61. Kilian, S. Vasopressor Administration via Peripheral Intravenous Access for Emergency Department Stabilization in Septic Shock Patients / S. Kilian, A. Surrey // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. – 2022. – Vol. 26, no. 7. – P. 811–815. – DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24243.
62. *Klebsiella pneumoniae* emerging anti-immunology paradigms: from stealth to evasion / J. Sá-Pessoa, R. Calderón-González, A. Lee [et al.] // *Trends in Microbiology*. – 2025. – Vol. 33, no. 5. – P. 533–545. – DOI: 10.1016/j.tim.2025.01.003.
63. *Klebsiella pneumoniae* hijacks the Toll-IL-1R protein SARM1 in a type I IFN-dependent manner to antagonize host immunity / C. Feriotti, J. Sá-Pessoa, R. Calderón-González [et al.] // *Cell Reports*. – 2022. – Vol. 40, no. 6. – P. 111167. – DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111167.
64. *Klebsiella pneumoniae* yersiniabactin promotes respiratory tract infection through evasion of lipocalin 2 / M.A. Bachman, J.E. Oyler, S.H. Burns, M. Caza, F. Lépine, C.M. Dozois, J.N. Weiser // *Infection and Immunity*. – 2011. – Vol. 79, no. 8. – P. 3309–3316. – DOI: 10.1128/IAI.05114-11.
65. Konrad, M. Elektrolytentgleisungen im Säuglings- und Kindesalter / M. Konrad, R.O. von Vigier // *Therapeutische Umschau*. – 2005. – Vol. 62, no. 8. – S. 557–564. – DOI: 10.1024/0040-5930.62.8.557.
66. Kontou, A. Use of Newer and Repurposed Antibiotics against Gram-Negative Bacteria in Neonates / A. Kontou, M. Kourti // *Antibiotics*. – 2023. – Vol. 12, no. 6. – Article no. 1072. – DOI: 10.3390/antibiotics12061072.

67. Laboratory-acquired infections and pathogen escapes worldwide between 2000 and 2021: a scoping review / S.D. Blacksell, S. Dhawan, M. Kusumoto [et al.] // *The Lancet Microbe*. – 2024. – Vol. 5, no. 2. – P. e194–e202. – DOI: 10.1016/S2666-5247(23)00319-1.
68. Li, L. Relationship between biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* and updates on antibiofilm therapeutic strategies / L. Li, X. Gao // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2024. – Vol. 14. – Article no. 1324895. – DOI: 10.3389/fcimb.2024.1324895.
69. Li, Y. The role of procalcitonin in the identification of invasive bacterial infection in neonates / Y. Li, J. Wang, H. Wei // *Pediatric Research*. – 2020. – Vol. 88, no. 5. – P. 737–743. – DOI: 10.1038/s41390-020-0817-6.
70. Lomovskaya, O. Vaborbactam: spectrum of beta-lactamase inhibition and impact of resistance mechanisms on activity in Enterobacteriaceae / O. Lomovskaya, D. Sun // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2017. – Vol. 61, no. 11. – e01443-17. – DOI: 10.1128/AAC.01443-17.
71. Ma, H. Relevance and antimicrobial resistance profile of *Klebsiella pneumoniae* in neonatal sepsis / H. Ma, J. Xu // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2024. – Vol. 37, no. 1. – Article no. 2327828. – DOI: 10.1080/14767058.2024.2327828.
72. Mangarov, I. Off-Label Use of Tydime/Avibactam for the Treatment of Pan-Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in a Neonate: Case Report and Literature Review / I. Mangarov, M. Baycheva// *Antibiotics*. – 2023. – Vol. 12, no. 8. – Article 1302. – DOI: 10.3390/antibiotics12081302.
73. Mantegazza, C. Indications and complications of inpatient parenteral nutrition prescribed to children in a large tertiary referral hospital / C. Mantegazza, N. Landy// *Italian Journal of Pediatrics*. – 2018. – Vol. 44, article no. 66. – DOI: 10.1186/s13052-018-0505-x.
74. Maruyama, H. Thrombocytopenia in preterm infants with intrauterine growth restriction / H. Maruyama, M. Shinozuka// *Acta Medica Okayama*. – 2008. – Vol. 62, no. 5. – P. 313–317. – DOI: 10.18926/AMO/30973.

75. McCartney, A.L. The role of Klebsiella populations in preterm infants / A.L. McCartney, L. Hoyles // *Biochemical Society Transactions*. – 2023. – Vol. 51, no. 2. – P. 887–896. – DOI: 10.1042/BST20200325.
76. Metabolic-endocrine disruption due to preterm birth impacts growth, body composition, and neonatal outcome / L.S. Möllers, E.I. Yousuf, C. Hamatschek [et al.] // *Pediatric Research*. – 2022. – Vol. 91, no. 6. – P. 1350–1360. – DOI: 10.1038/s41390-021-01566-8.
77. Minasyan, H. Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient / H. Minasyan // *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. – 2019. – Vol. 27, article no. 19. – DOI: 10.1186/s13049-019-0596-4.
78. Munoz-Price, L.S. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases / L.S. Munoz-Price, L. Poirel// *The Lancet Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 13, no. 9. – P. 785–796. – DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
79. Neal, S.R. Diagnosing early-onset neonatal sepsis in low-resource settings: development of a multivariable prediction model / S.R. Neal, F. Fitzgerald// *Archives of Disease in Childhood*. – 2023. – Vol. 108, no. 8. – P. 608–615. – DOI: 10.1136/archdischild-2022-325158.
80. Necrotizing enterocolitis: recent advances in treatment with translational potential / N. Ganji, B. Li, C. Lee, A. Pierro // *Pediatric Surgery International*. – 2023. – Vol. 39, no. 1. – Article no. 205. – DOI: 10.1007/s00383-023-05476-0.
81. Neu, J. Necrotizing enterocolitis / J. Neu, W.A. Walker // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364, no. 3. – P. 255–264. – DOI: 10.1056/NEJMra1005408.
82. New Microbiological Techniques for the Diagnosis of Bacterial Infections and Sepsis in ICU Including Point of Care / A.M. Peri, A. Stewart, A. Hume [et al.] // *Current Infectious Disease Reports*. – 2021. – Vol. 23, article no. 12. – DOI: 10.1007/s11908-021-00755-0.
83. Nonne, M.C. The characterization of *Klebsiella pneumoniae* associated with neonatal sepsis in low- and middle-income countries to inform vaccine design /

- M.C. Nonne, M. Molfetta// *Communications Biology*. – 2025. – Vol. 8, article no. 898. – DOI: 10.1038/s42003-025-08258-7.
84. Non-pharmacological interventions for attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents / M.H. Sibley, A.M. Bruton, X. Zhao [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health*. – 2023. – Vol. 7, no. 6. – P. 415–428. – DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00381-9.
85. Norman, M. Perinatal risk factors for mortality in very preterm infants—A nationwide, population-based discriminant analysis / M. Norman, D. Nilsson// *Acta Paediatrica*. – 2022. – Vol. 111, no. 8. – P. 1526–1535. – DOI: 10.1111/apa.16356.
86. Nordberg, V. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates: a 7-year study / V. Nordberg, E. Iversen// *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2020. – Vol. 75, no. 4. – P. 1032–1039. – DOI: 10.1093/jac/dkz550.
87. O'Reilly, D. Platelets in pediatric and neonatal sepsis: novel mediators of the inflammatory cascade / D. O'Reilly, C.A. Murphy// *Pediatric Research*. – 2022. – Vol. 91, no. 2. – P. 359–367. – DOI: 10.1038/s41390-021-01715-z.
88. Outcomes analysis after percutaneous abdominal drainage and exploratory laparotomy for necrotizing enterocolitis in 4,657 infants / S. Choo, D. Papandria, Y. Zhang [et al.] // *Pediatric Surgery International*. – 2011. – Vol. 27, no. 7. – P. 747–753. – DOI: 10.1007/s00383-011-2878-4.
89. Paczosa, M.K. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense / M.K. Paczosa, J. Mecsas // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. – 2016. – Vol. 80, no. 3. – P. 629–661. – DOI: 10.1128/MMBR.00078-15.
90. Payen, D.M. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial / D.M. Payen, J. Guilhot// *Intensive Care Medicine*. – 2015. – Vol. 41, no. 6. – P. 975–984. – DOI: 10.1007/s00134-015-3751-z.
91. Peri, A.M. New Microbiological Techniques for the Diagnosis of Bacterial Infections and Sepsis in ICU Including Point of Care / A.M. Peri, A. Stewart//

- Current Infectious Disease Reports. – 2021. – Vol. 23, article no. 12. – DOI: 10.1007/s11908-021-00755-0.
92. Piscitelli, P. The challenge of antimicrobial resistance in intensive care setting / P. Piscitelli, V. Costigliola// The Journal of Critical Care Medicine. – 2025. – Vol. 11, no. 2. – P. 109–111. – DOI: 10.2478/jccm-2025-0020.
93. Polymyxin B in combination with meropenem against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: pharmacodynamics and morphological changes / R. Sharma, S. Patel, C. Abboud [et al.] // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2017. – Vol. 49, no. 2. – P. 224–232. – DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.10.025.
94. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217 // Obstetrics & Gynecology. – 2020. – Vol. 135, no. 3. – P. e80–e97. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000003700.
95. Preterm infants harbour diverse *Klebsiella* populations, including atypical species that encode and produce an array of antimicrobial resistance- and virulence-associated factors / Y. Chen, T.C. Brook, C.Z. Soe [et al.] // Microbial Genomics. – 2020. – Vol. 6, no. 6. – P. e000377. – DOI: 10.1099/mgen.0.000377.
96. Qiao, Y. Safety profiles of doxycycline, minocycline, and tigecycline in pediatric patients: a real-world pharmacovigilance analysis based on the FAERS database / Y. Qiao, Y. Chen// Frontiers in Pharmacology. – 2024. – Vol. 15. – Article no. 1413944. – DOI: 10.3389/fphar.2024.1413944.
97. Rai, S. Introducing the new face of CLSI M100 in 2023: An explanatory review / S. Rai, D. Dash// Indian Journal of Medical Microbiology. – 2023. – Vol. 46. – P. 100432. – DOI: 10.1016/j.ijmmb.2023.100432.
98. Russo, T.A. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* / T.A. Russo, C.M. Marr // Clinical Microbiology Reviews. – 2019. – Vol. 32, no. 3. – P. e00001-19. – DOI: 10.1128/CMR.00001-19.
99. Safety profiles of doxycycline, minocycline, and tigecycline in pediatric patients: a real-world pharmacovigilance analysis based on the FAERS database / Y. Qiao,

- Y. Chen, Q. Wang [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2024. – Vol. 15. – Article no. 1413944. – DOI: 10.3389/fphar.2024.1413944.
100. Scamardo, M.S. Trends, risk factors and outcomes of healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit in Italy during 2013-2017 / M.S. Scamardo, P. Dolce // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 46, article no. 34. – DOI: 10.1186/s13052-020-0799-3.
101. Schultz, C. Immature anti-inflammatory response in neonates / C. Schultz, P. Temming// *Clinical and Experimental Immunology*. – 2004. – Vol. 135, no. 1. – P. 130–136. – DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02313.x.
102. Shah, P.S. Neonates with Maternal Colonization of Carbapenemase-Producing, Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Mini-Review and a Suggested Guide for Preventing Neonatal Infection / P.S. Shah, A. Mithal// *Children*. – 2021. – Vol. 8, no. 5. – Article 399. – DOI: 10.3390/children8050399.
103. Sharma, R. A Clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present, and future / R. Sharma, M.L. Hudak // *Clinics in Perinatology*. – 2013. – Vol. 40, no. 1. – P. 27–51. – DOI: 10.1016/j.clp.2012.12.012.
104. Simon, A.K. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age / A.K. Simon, G.A. Hollander// *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. – 2015. – Vol. 282, no. 1821. – 20143085. – DOI: 10.1098/rspb.2014.3085.
105. Soll, R.F. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants / R.F. Soll // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2000. – Issue 2. – Art. No.: CD000511. – DOI: 10.1002/14651858.CD000511.
106. Soriano, M.C. Cefiderocol / M.C. Soriano, J. Montufar, A. Blandino-Ortiz // *Revista Española de Quimioterapia*. – 2022. – Vol. 35, Supl. 1. – P. 31–34. – DOI: 10.37201/req/s01.07.2022.
107. Stoll, B.J. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012 / B.J. Stoll, N.I. Hansen// *JAMA*. – 2015. – Vol. 314, no. 10. – P. 1039–1051. – DOI: 10.1001/jama.2015.10244.

108. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 / L. Evans, A. Rhodes, W. Alhazzani [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2021. – Vol. 47, no. 11. – P. 1181–1247. – DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
109. Synergy of the Polymyxin-Chloramphenicol Combination against New Delhi Metallo- β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Is Predominately Driven by Chloramphenicol / N.A. Rahim, Y. Zhu, S.E. Cheah [et al.] // *ACS Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 7, no. 6. – P. 1584–1595. – DOI: 10.1021/acsinfecdis.0c00661.
110. Tevyashova, A.N. Potential for the Development of a New Generation of Aminoglycoside Antibiotics / A.N. Tevyashova, K.S. Shapovalova // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2021. – Vol. 55, no. 9. – P. 860–875. – DOI: 10.1007/s11094-021-02510-0.
111. The characterization of *Klebsiella pneumoniae* associated with neonatal sepsis in low- and middle-income countries to inform vaccine design / M.C. Nonne, M. Molfetta, G.F. Belciug [et al.] // *Communications Biology*. – 2025. – Vol. 8, article no. 898. – DOI: 10.1038/s42003-025-08258-7.
112. The global child sex ratio: A review / V. Grech, N.R. Saunders, M.N.B. Jones [et al.] // *Early Human Development*. – 2019. – Vol. 127. – P. 54–60. – DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.002.
113. The immature platelet fraction, a predictive tool for early recovery from dengue-related thrombocytopenia: a prospective study / V. Abeysuriya, S.L. Seneviratne, P. de Mel [et al.] // *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2022. – Vol. 116, no. 5. – P. 424–432. – DOI: 10.1093/trstmh/trab135.
114. The role of *Klebsiella pneumoniae* rmpA in capsular polysaccharide synthesis and virulence revisited / C.R. Hsu, T.L. Lin, Y.C. Chen [et al.] // *Microbiology*. – 2011. – Vol. 157, Pt 12. – P. 3446–3457. – DOI: 10.1099/mic.0.050336-0.

115. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: Incidence, severity and risk factors / I.M.C. Ree, S.F. Fustolo-Gunnink, V. Bekker [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, no. 10. – e0185581. – DOI: 10.1371/journal.pone.0185581.
116. Thrombocytopenia in preterm infants with intrauterine growth restriction / H. Maruyama, M. Shinozuka, Y. Kondoh [et al.] // *Acta Medica Okayama*. – 2008. – Vol. 62, no. 5. – P. 313–317. – DOI: 10.18926/AMO/30973.
117. Thrombocytopenia related neonatal outcome in preterms / L. Bonifacio, A. Petrova, S. Nanjundaswamy, R. Mehta // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2007. – Vol. 74, no. 3. – P. 269–274. – DOI: 10.1007/s12098-007-0042-x.
118. Thromboinflammatory findings and clinical predictors of mortality in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia / J.M. Connors // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, no. 39. – P. 4073–4076. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab585.
119. Trivedi, A. Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition / A. Trivedi, V. Jatana, J.K. Sinn // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2024. – Issue 1. – Art. No.: CD008771. – DOI: 10.1002/14651858.CD008771.pub3.
120. Tsantes, A.G. Sepsis-Induced Coagulopathy: An Update on Pathophysiology, Biomarkers, and Current Guidelines / A.G. Tsantes, S. Parastatidou, E.A. Tsantes [et al.] // *Life*. – 2023. – Vol. 13, no. 2. – Article no. 350. – DOI: 10.3390/life13020350.
121. Twenty years of Nature Reviews Microbiology // *Nature Reviews Microbiology*. – 2023. – Vol. 21, no. 10. – P. 621. – DOI: 10.1038/s41579-023-00962-7.
122. Umair, M. A systematic review and meta-analysis of carbapenem resistance and its possible treatment options with focus on clinical Enterobacteriaceae: Thirty years of development in Pakistan / M. Umair, T.R. Walsh // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10, no. 7. – e28052. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e28052.