

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024.

УДК 616 - 053.31:615.37

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ СИСТЕМНОЙ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕМ ЭНТЕРОКОЛИТЕ-3 У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

И.М.Вешкурцева¹, М.А.Аксельров¹, Т.В.Сергиенко¹, А.В.Танзыбаев², Е.И. Спирина²,
А.В.Столяр¹

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация.

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная больница № 2», Тюмень, Российская Федерация

CURRENT PROBLEMS OF SYSTEMIC ANTIMICROBIAL THERAPY IN NECROTIZING ENTEROCOLITIS-3 IN NEWBORN INFANTS

I.M.Veshkurtseva¹, M.A.Akselrov¹, T.V.Sergienko¹, A.V.Tanzybaev², E.I.Spirina²,
A.V.Stolyar¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation.

² State budgetary institution of health care of the Tyumen region "Regional Clinical Hospital № 2», Tyumen, Russian Federation

Резюме. Некротизирующий энтероколит (НЭК) у новорожденных детей является одной из актуальнейших проблем современной медицины, что связано не только с увеличением количества пациентов с данной патологией, но и с сохраняющимися высокими показателями летальности (30 – 100%). Большой вклад в этиопатогенез НЭК вносит дисбиоз кишечника с увеличением роли условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Поэтому одним из основных направлений оказания медицинской помощи новорожденным детям является своевременное назначение эффективной системной противомикробной терапии (СПМТ).

Цель. Изучить локальные особенности структуры наиболее значимых при НЭК микроорганизмов, их чувствительность к антибактериальным препаратам (АБП), провести анализ СПМТ и оценить ее эффективность.

Материалы и методы. Проанализированы 108 законченных случаев НЭК у новорожденных детей, получающих лечение в отделении анестезиологии-реанимации хирургического профиля, отделении патологии новорожденных в Областной клинической больнице № 2 г. Тюмени за период с 2019 по 2023 гг., результаты микробиологического исследования (477 изолятов из биологического материала, их антибиотикограммы), схемы СПМТ и её эффективность.

Результаты. Основную массу детей составили недоношенные новорожденные (28,1±2,2 недель гестации). Первые признаки НЭК виде гастроинтестинального синдрома развивались в среднем на 9,7±6,7 сутки с момента рождения. Среди выделенной микрофлоры преобладали энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные бактерии (*P.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*). Все выделенные штаммы характеризовались высокой резистентностью. Устойчивость представителей порядка *Enterobacterales* колебалась от 60,4% к амикацину до 83,9% к ингибиторзащищенным аминопенициллинам. Наибольшую активность в отношении *P.aeruginosa* проявил амикацин (71,4%). К остальным титруемым АБП резистентность колебалась от 57,1% до 85,7%. Для штаммов *Acinetobacter spp.* устойчивость составила 64,7% - 88,2%. Уровень резистентности выделенных штаммов *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* к ванкомицину составила 5,5% и 25% соответственно. Выделенная микрофлора и высокие показатели их устойчивости к АБП требовали назначения комбинированной СПМТ, состоящей из комбинаций трех и даже четырех АБП, в том числе и из группы «резерва» (фосфомоцин, цефтазидим/авибактам, линезолид, полимиксин, колистиметат натрия или тигециклин). Летальность в нашем исследовании составила 33,3%.

Заключение. У новорожденных детей, получающих лечение в ОАРНИД по поводу осложненного течения НЭК, выбор эффективной СПМТ должен основываться не только на рекомендуемые в клинических протоколах схемы, но и локальные данные о структуре наиболее значимых при данной патологии микроорганизмов и их чувствительности к системным АБП.

Ключевые слова. Новорожденные дети, некротизирующий энтероколит, антибиотики, антибиотикорезистентность

Abstract.

Background. Necrotizing enterocolitis (NEC) in newborns is one of the most pressing problems of modern medicine, which is associated not only with an increase in the number of patients with this pathology, but also with persistent high mortality rates (30–100%). A major contribution to the etiopathogenesis of NEC is made by intestinal dysbiosis with an increasing role of opportunistic and pathogenic microflora. Therefore, one of the main directions of providing medical care to newborns is the timely administration of effective systemic antimicrobial therapy (SAMT).

Objective. To study the local features of the structure of the most significant microorganisms in NEC, their sensitivity to antibacterial drugs (ABP), conduct an analysis of SPMT and evaluate its effectiveness.

Materials and methods. We analyzed 108 completed cases of NEC in newborns receiving treatment in the department of surgical anesthesiology and resuscitation, the department of neonatal pathology in the Regional Clinical Hospital No. 2 of Tyumen for the period from 2019 to 2023, the results of a microbiological study (477 isolates from biological material, their antibiograms), SPMT regimens and its effectiveness.

Results. The bulk of the children were premature newborns (28.1 ± 2.2 weeks of gestation). The first signs of NEC in the form of gastrointestinal syndrome developed on average 9.7 ± 6.7 days from birth. Among the isolated microflora, enterobacteria and non-fermenting gram-negative bacteria (*P.aeruginosa* and *Acinetobacter spp.*) predominated. All isolated strains were characterized by high resistance. Resistance of representatives of the order *Enterobacterales* ranged from 60.4% to amikacin to 83.9% to inhibitor-protected aminopenicillins. Amikacin showed the greatest activity against *P.aeruginosa* (71.4%). Resistance to other titratable antibacterial drugs ranged from 57.1% to 85.7%. For strains of *Acinetobacter spp.* resistance was 64.7% - 88.2%. The level of resistance of the isolated strains of *Staphylococcus spp.* and *Enterococcus spp.* to vancomycin was 5.5% and 25%, respectively. The isolated microflora and high rates of their resistance to ABP required the prescription of a combined SPMT, consisting of combinations of three or even four ABPs, including those from the "reserve" group (fosfomicin, ceftazidime/avibactam, linezolid, polymyxin, colistimethate sodium or tigecycline). The mortality rate in our study was 33,3%.

Conclusion. In newborns receiving treatment in OARNIND for the complicated course of NEC, the choice of effective SPMT should be based not only on the regimens recommended in clinical protocols, but also local data on the structure of the most significant microorganisms in this pathology and their sensitivity to systemic ABP.

Keywords. Newborns, necrotizing enterocolitis, antibiotics, antibiotic resistance.

Для цитирования: И.М.Вешкурцева, М.А.Аксельров, Т.В.Сергиенко, А.В.Танзыбаев, Е.И.Спирина, А.В.Столяр. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ СИСТЕМНОЙ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕМ ЭНТЕРОКОЛИТЕ-3 У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ. INNOVATIVE SURGERY ON THE SILK ROAD. 2024. 1.

For citation: I.M.Veshkurtseva, M.A.Akselrov, T.V.Sergienko, A.V.Tanzybaev, E.I.Spirina, A.V.Stolyar. CURRENT PROBLEMS OF SYSTEMIC ANTIMICROBIAL THERAPY IN NECROTIZING ENTEROCOLITIS-3 IN NEWBORN INFANTS. INNOVATIVE SURGERY ON THE SILK ROAD. 2024. 1.

Введение. Развитие высоких технологий при оказании медицинской помощи детскому населению способствует увеличению числа выживших недоношенных новорожденных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), что создает предпосылки для развития некротизирующего энтероколита (НЭК), который может встречаться у 7 - 22% детей с массой тела менее 1500 г с показателями летальности до 30 - 40% [1 - 5]. Низкая масса тела и меньший гестационный возраст при рождении коррелируют с более высоким риском неблагоприятного исхода, с показателями 30 - 50,9% у детей с ЭНМТ при рождении (501 - 750 г.) [1, 6, 7]. На стадии перитонита прогноз для жизни детей значительно ухудшается и летальность достигает 60-70%, а при тотальных некрозах кишечника может составлять 100% [8, 9]. Примерно от 30% до 50% пациентов с НЭК нуждаются в хирургическом вмешательстве [6]. В дальнейшем у выживших детей, перенесших НЭК, наблюдаются синдром короткой кишки, стеноз кишечника и нарушения неврологического развития, что существенно ухудшает качество жизни данной категории пациентов [6]. НЭК рассматривают как полиэтиологическое воспалительное заболевание кишечника, которое может привести не только к некрозу, но и образованию перфорации стенки кишечника, развитию перитонита, сепсиса, что увеличивает риски неблагоприятных исходов [1 - 4]. Большой вклад в развитие НЭК вносит, согласно литературным данным,

кишечный дисбиоз, характеризующийся активацией условно-патогенной или патогенной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Clostridium spp.*, *P.aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Cronobacter* и другие патогены, грибы рода *Candida spp.*), что ведет к развитию не только локальной, но и системной воспалительной реакции с усилением ишемических проявлений со стороны кишечника [6, 10, 11]. Поэтому одним из направлений оказания медицинской помощи новорожденным детям с НЭК является своевременное назначение эффективной системной противомикробной терапии (СПМТ) с использованием антибактериальных препаратов (АБП), по возможности, охватывающих весь спектр предполагаемых возбудителей [5, 6, 10]. Однако, проблема оказания медицинской помощи, в частности, новорожденным детям, заключается в неуклонно нарастающем уровне резистентности наиболее значимых возбудителей инфекционно-воспалительной патологии, в том числе и при НЭК, что увеличивает вероятность неблагоприятных исходов [12]. Выбор адекватной СПМТ в каждой конкретной ситуации должен основываться на регионарных и локальных данных по уровню устойчивости микроорганизмов к АБП, что повысит качество оказания медицинской помощи и увеличит вероятность благоприятного исхода [13].

Цель исследования: Изучить локальные особенности структуры наиболее значимых при НЭК микроорганизмов, их чувствительность к АБП, провести анализ эмпирической и этиотропной СПМТ и оценить ее эффективность.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 108 детей, оперированных по поводу прогрессирующего НЭК, в период 2019 - 2023 г. в Областной клинической больнице № 2 г. Тюмени. Были изучены результаты микробиологических исследований, структура и антибиотикограммы выделенной микрофлоры (477 изолятов из эндотрахеального аспирата, зева, анального кольца, отделяемого из раны, крови, ликвора). Забор материалов для исследования производился в первый день поступления ребенка с НЭК в отделение анестезиологии-реанимации для новорожденных и недоношенных детей, в том числе с хирургической патологией (ОАРНиНД) и каждые 7 дней пребывания пациента в отделении. Были проанализированы схемы СПМТ, назначенные детям с данной патологией и ее эффективность. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО Тюменский Государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 119). Полученные результаты были обработаны с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2011 для ОС Windows, а также статистического пакета STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., США). Значения непрерывных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты.

В ОАРНиНД для хирургического лечения новорожденные дети поступали, главным образом, из областного перинатального центра с уже установленным диагнозом, некрозом кишки, перитонитом, сепсисом и проведенным лечебно-декомпрессионным лапароцентезом [14]. Средний возраст новорожденных при переводе составил $13,1 \pm 8,4$ дня (от 2 до 35 суток после рождения). Основную массу пациентов с НЭК (95%) составили недоношенные новорожденные дети со средним сроком гестации при рождении $28,1 \pm 2,2$ недели, имеющие ЭНМТ ($787,5 \pm 145,4$ г) или ОНМТ ($1293,4 \pm 220,7$ г). Первые признаки НЭК в виде гастроинтестинального синдрома развивались в среднем на $9,7 \pm 6,7$ сутки с момента рождения (от 2 до 35 суток). Тотальный некроз кишечника наблюдался у 8,3% новорожденных детей, приведший в дальнейшем к летальному исходу в 100% случаев. Объем оперативного вмешательства заключался в лапаротомии, резекции пораженного или пораженных участков кишечника с выведением кишечной стомы или стом, санации брюшной полости. Для повышения эффективности СПМТ в 100% случаев производился забор материала на микробиологическое исследование. Структура этиологически значимых при НЭК возбудителей (степень обсемененности $\geq 10^5$ КОЕ/мл) представлена на рис.1.

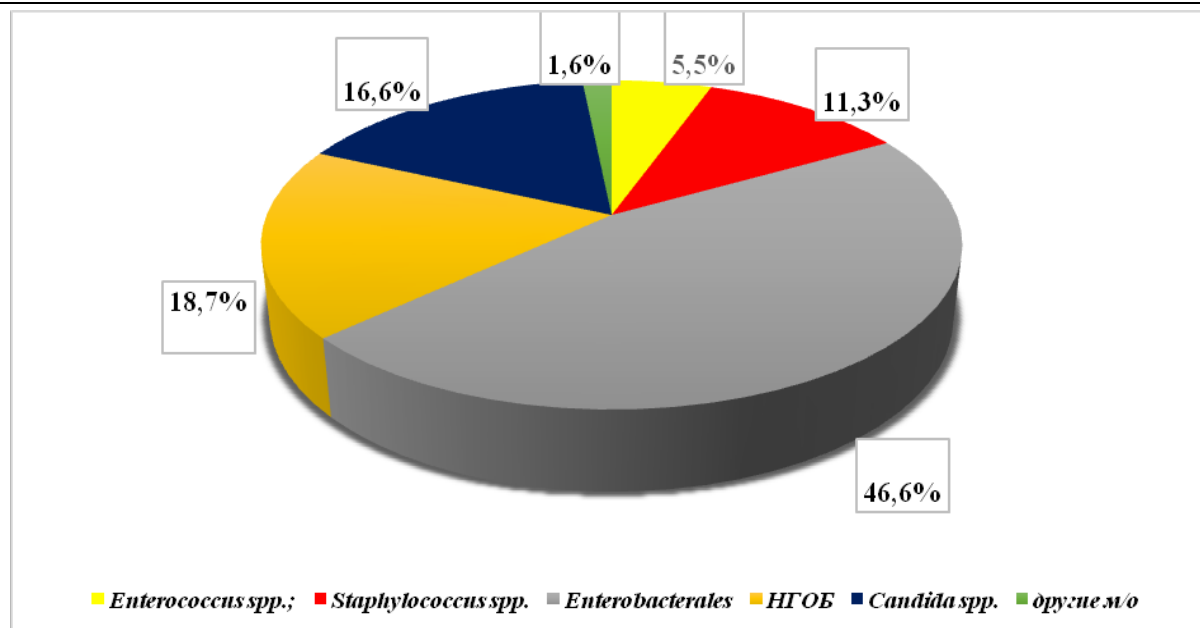


Рисунок 1. Микробный пейзаж при НЭК у новорожденных детей

Как видно из представленного рисунка среди выделенной микрофлоры лидирующие позиции заняли представители порядка *Enterobacteriales*. Данные микроорганизмы чаще высевались из зева, эндотрахеального аспирата и операционной раны: 39,8%, 25,8% и 20,4% случаев соответственно. Ведущим представителем энтеробактерий была *Kl.pneumoniae*, которая в настоящее время является одним из основных возбудителей нозокомиальных инфекций и создает определенные трудности при подборе СПМТ в виду высокого уровня резистентности [12, 15]. Из других представителей *Enterobacteriales* высевались *E.coli*, *Enterobacter spp.* Группа неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) была представлена, главным образом, *P.aeruginosa*, на долю которой приходилось 48,3%. *Acinetobacter spp.* и *St.maltophilia* в структуре НГОБ заняли вторую и третью позицию соответственно. НГОБ чаще высевались из эндотрахеального аспирата (46%), зева (23,6%) и операционной раны (21,3%). Из представителей *Staphylococcus spp.* первенство принадлежало *S.epidermidis*, который при высевае его с кожи, раны, слизистых оболочек, контактирующих с окружающей средой (зев, анальное кольцо, слизистая носа) рассматривается как вариант нормы. В нашем исследовании в более чем половине случаев (54%) данный микроорганизм высевался из крови, спинномозговой жидкости. Место *S.aureus* в структуре *Staphylococcus spp.* было минимальным (8,3%). Представители *Enterococcus spp.*, занимающие пятую позицию в структуре выделенных микроорганизмов, чаще обнаруживались в операционной ране (36,4%). Использование АБП широкого спектра действия, развитие НЭК, абдоминальная хирургия являются независимыми факторами риска развития инвазивного кандидоза у недоношенных новорожденных детей [16]. Несмотря на то, что каждый ребенок в ОАРНИНД с профилактической целью получал флуконазол, грибы рода *Candida spp.* высевались в 16,6% случаев. Эти микроорганизмы обнаруживались не только в нестерильных локусах (анальное кольцо, зев), но и в 52,9% случаев высевались из крови, что указывало на тяжелую дисфункцию иммунной системы и повышало риски неблагоприятных исходов [16]. Анализ антибиотикограмм выделенной микрофлоры продемонстрировал высокие показатели резистентности у этиологически значимых возбудителей. Все выделенные штаммы представителей порядка *Enterobacteriales* характеризовались высокой устойчивостью к титруемым АБП: резистентность к амикацину составила 60,4%, к карбапенем – 66,1%, к ципрофлоксацину – 73,6%, цефалоспорином 3-4 поколений – 74,5% - 79,3%, к ингибиторзащищенным аминопенициллинам – 83,9%, что диктовало необходимость в данной ситуации назначения комбинированной СПМТ. В отношении *P.aeruginosa* наибольшую активность проявил только амикацин (71,4% чувствительных штаммов). К остальным титруемым АБП резистентность колебалась от 57,1% до 85,7%. Для выделенных штаммов *Acinetobacter spp.* устойчивость составила от 64,7% к сульбактам-содержащим АБП (ампициллин/сульбактам, цефоперазон/сульбактам) до 88,2% к имипенему/циластатину и ципрофлоксацину.

Высокие показатели резистентности у грамотрицательной флоры требовали в оказании медицинской помощи пациентам с НЭК назначения комбинированной СПМТ. Уровень резистентности *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* к ванкомицину составила 5,5% и 25% соответственно. Частота высева метициллинустойчивых штаммов стафилококков составила 59,3%. Чувствительность энтерококков к ампициллину составила 58,3%, к гентамицину и имипенему/циластатину - по 33,3%. Анализ медицинской документации выявил, что все дети с НЭК до поступления в ОАРНиНД хирургического стационара получали СПМТ. Стартовая терапия в перинатальном центре состояла из комбинации пенициллинов (ампициллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат) с аминогликозидами (гентамицин, амикацин). При отрицательной динамике, развитии картины НЭК до перевода в хирургический стационар использовалась «деэскалационная терапия» - комбинация меропенема с ванкомицином, либо меропенем с амикацином. При развитии хирургической стадии НЭК и поступлении пациента в ОАРНиНД хирургического стационара в большинстве случаев продолжалась или использовалась комбинация меропенема и ванкомицина (100%). При ухудшении состояния ребенка клинически, параклинически по результатам микробиологического исследования производили коррекцию СПМТ. При высева грамотрицательной флоры антибактериальную терапию усиливали амикацином, недостатком которого является его негативное влияние на функцию почек и органа зрения, что сокращает курс его внутривенного введения, согласно официальной инструкции, до 7 дней [17]. При наличии панрезистентных штаммов энтеробактерий или *P.aeruginosa* в СПМТ добавляли, согласно определению ВОЗ, препараты «резерва» - фосфомицин, полимиксин В, колистиметат натрия или тигециклин [18]. В 2,8% случаев при тяжелой инфекции, вызванной панрезистентной *Kl.pneumoniae*, использовали комбинацию двух препаратов «резерва» - цефтазидим/авибактам и фосфомицин [15, 18, 19]. При высева панрезистентных штаммов *Acinetobacter spp.* использовали рекомендованные комбинации АБП: меропенем, цефоперазон/сульбактам, полимиксин В, колистиметат натрия, тигециклин, ко-тримоксазол [15]. При инфекции, вызванной *St.maltophilia*, назначалась комбинированная терапия ко-тримоксазола с левофлоксацином, назначенного «off-label». Высев кокковой микрофлоры требовал усиления СПМТ ванкомицином либо линезолидом. Развитие грибкового сепсиса (высев из крови грибов рода *Candida spp.*) на фоне профилактического введения флуконазола, требовал коррекции антимикотической терапии. В данной ситуации назначался рекомендованный микафунгин в максимальных дозировках, при отсутствии эффекта переходили на амфотерицин В деоксихолат [11, 16, 19]. Среднее количество различных схем антибактериальной терапии у детей с 3 стадией НЭК в отделении реанимации составило $4,35 \pm 0,4$. В большинстве случаев использовались АБП, назначаемые «off-label» с оформлением протокола врачебной комиссии, информированного добровольного согласия законного представителя ребенка (меропенем, цефтазидим/авибактам, тигециклин, левофлоксацин и некоторые другие). Неблагоприятный исход наблюдался в 33,3% случаев.

Обсуждение. НЭК – полиэтиологическое заболевание, развивающееся преимущественно у недоношенных детей с малыми сроками гестации и низкой массой тела при рождении, что подтверждается многочисленными исследованиями и продемонстрировано в нашем случае [1-5, 20]. Микробный пейзаж при НЭК характеризовался выраженным полиморфизмом, преобладали представители порядка *Enterobacterales*, что согласуется с литературными данными [6, 10, 11]. Отмечались высокие уровни резистентности выделенных штаммов энтеробактерий, не только к цефалоспорином 3-4 поколений, но и АБП из группы карбапенемов, что затрудняло выбор эффективной СПМТ, ухудшало прогноз для пациентов. Высокие показатели устойчивости энтеробактерий, главным образом *Kl.pneumoniae* и *E.coli* характерны для многих стационаров Российской Федерации [12, 15]. Согласно существующим методическим рекомендациям «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» для ведения таких пациентов использовали комбинированную СПМТ с применением не только препаратов «наблюдения» - меропенем, имипенем/циластатин, но и с подключением АБП из группы «резерва» - фосфомицин, полимиксин В, цефтазидим/авибактам, колистиметат натрия или тигециклин [15, 18, 19]. Согласно исследованиям, проведенным в нашей стране, цефтазидим/авибактам на сегодняшний день является одним из эффективных АБП в

отношении представителей порядка *Enterobacteriales*, что позволяет его включать в комбинированную СПМТ при тяжелых инфекционных процессах [15]. Большой вклад в течение НЭК внесли и представители НГОБ (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), которые, согласно литературным данным, в стационарах Российской Федерации являются вторыми-третьими по частоте встречаемости видами после *K.pneumoniae* и характеризуются высоким уровнем резистентности [15]. Особую настороженность из неферментирующих микроорганизмов вызывает *St.maltophilia*, которая характеризуется не только приобретенной, но и высокой природной устойчивостью к АБП, что существенно затрудняет выбор адекватной комбинированной СПМТ и увеличивает вероятность летального исхода [11, 15, 17]. Высев *S.epidermidis* более чем в половине случаев из стерильных локусов (кровь, ликвор) позволяло рассматривать его уже как этиологически значимый в развитии инфекционного процесса микроорганизм и корректировать СПМТ с учетом его чувствительности к титруемым АБП [21]. Минимальная частота обнаружения *S.aureus* указывало на снижение его роли в развитии не только НЭК, но нозокомиальных инфекций [10, 15]. Частота обнаружения представителей *Enterococcus spp.* из операционной раны соответствовало литературным данным [6, 11]. Развитие инвазивного кандидоза, кандидемии являются независимыми факторами риска неблагоприятных исходов у иммунокомпроментированных пациентов, что требует назначения резервных антимикотиков [16]. В нашем исследовании в большинстве случаев не был достигнут эффект на микафунгине, что требовало перехода на более токсичный амфотерицин В деоксихолат [11, 16, 19]. Глубокая морфо-функциональная незрелость, наличие тотального либо субтотального поражения кишечника, высокий уровень резистентности этиологически значимых возбудителей привели к неблагоприятному исходу в 33,3% случаев, что согласуется с литературными данными [1, 6].

Заключение. У новорожденных детей, получающих лечение в ОАРНИД по поводу осложненного течения НЭК, выбор эффективной СПМТ должен опираться не только на рекомендуемые в клинических протоколах схемы, но и локальные данные о структуре наиболее значимых при данной патологии микроорганизмов и их чувствительности к системным АБП.

Список литературы.

1. Verma RP, Kota A. Necrotizing enterocolitis. *Pediatric Surgery, Flowcharts and Clinical Algorithms*, 2019. P. 1 – 23. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.85784>
2. Ким АВ, Желев ВА, Слизовский ГВ, Девальд ЭВ, Голикова ЕВ, Солнышко АЛ, и др. Некоторые аспекты этиопатогенеза и диагностики некротизирующего энтероколита у детей. *Мать и Дитя в Кузбассе*, 2021 г.; 3(86): 21-26. DOI: 10.24412/2686-7338-2021-3-21-26.
3. Alsaied A, Islam N, Thalib L. Global incidence of Necrotizing Enterocolitis: a systematic review and Meta-analysis. *MC Pediatrics*, 2020; 20: 344. DOI: 10.1186/s12887-020-02231-5.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 2010; 126: 443-456. DOI: 10.1542/peds.2009-2959.
5. Gill EM, Jung K, Qvist N, Ellebæk MB. Antibiotics in the medical and surgical treatment of necrotizing enterocolitis. A systematic review. *BMC Pediatrics*, 2022; 22:66. DOI: 10.1186/s12887-022-03120-9
6. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2021; 23 (1): 1-11. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2011145.
7. Фомичев МВ, Мельне ИО. *Новорожденные. Терапия тяжелых инфекций*. Москва: Издательство Логосфера; 2016. С. 172-173
8. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg*, 2014; 218: 1148-1155. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.015.
9. Соловьев АЕ, Шатская ЕЕ, Шатский ВН. Опыт лечения некротизирующего энтероколита у новорожденных. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022 г.; 206(10): 92–96. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-92-96
10. Карпова ИЮ, Молчанова ДВ, Ладыгина ТМ. Современный взгляд на диагностику и лечение некротизирующего энтероколита у новорожденных. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*, 2020 г.; 13 (4): 362 – 370. DOI: [10.18499/2070-478X-2020-13-4-362-370](https://doi.org/10.18499/2070-478X-2020-13-4-362-370).
11. Gilbert D. *Antimicrobial therapy according to Jay Sanford*. Grant.; 2019. 784 p.

12. Козлов РС, Голуб АВ. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра. *КМАХ*, 2019 г.; 21 (4): 310-315. DOI: 10.36488/стас.2019.4.310-315.
13. Яковлев СВ, Брико НИ, Сидоренко СВ, Проценко ДН. *Российские клинические рекомендации. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи*. Москва: Издательство Перо; 2018. 79 с.
14. Аксельров МА, Иванов ВВ, Аксельров АМ, Сергиенко ТВ, Супрунец СН, Киселева НВ. Этапное лечение осложненных форм прогрессирующего некротического энтероколита у новорожденных. *Медицинская наука и образование Урала*, 2010 г.; 4 (64):101-104.
15. Белобородов ВБ, Голощапов ОВ, Гусаров ВГ, Дехнич АВ, Замятин МН, Зубарева НА, и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*, 2022; 19 (2): 84-114. DOI: 0.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114
16. Веселов АВ. Обзор рекомендаций по терапии и профилактике инвазивного кандидоза у детей и новорожденных. *КМАХ*, 2017; 19 (2): 92 – 100.
17. Реестр «Общая характеристика лекарственного препарата и листка-вкладыша», принятый Советом Евразийской экономической комиссии (ОХЛП и ЛВ ЕАЭС) [Электронный ресурс] [дата доступа: 2024 февраль 20]. Режим доступа: https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC
18. World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children, 7th List [Электронный ресурс] [дата доступа: 2024 февраль 20]. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325772/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.07-eng.pdf?ua=1>
19. Bradley JS, Nelson JD, Barnett ED, Cantey JB, Kimberlin DW, Palumbo PE, et al. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 29th Edition*. 2023. 384 p.
20. Вешкурцева ИМ, Аксельров МА, Минаев СВ, Супрунец СН, Емельянова ВА, Гордийчук СН, и др. Влияние микробного пейзажа на характер антибактериальной терапии у новорожденных с некротизирующим колитом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*, 2020 г.;15 (4): 492-495. DOI –<https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15115>
21. Левинсон У. *Медицинская микробиология и иммунология*. Перевод с англ. Москва: Издательство БИНОМ. Лаборатория знаний; 2015. 1181 с.