

**Министерство здравоохранения Кыргызской Республики  
Национальный центр Охраны Матери и Ребенка**

***Клинический протокол: СЕПСИС НОВОРОЖДЕННОГО***

**Клиническая проблема:** Сепсис у новорожденных детей

**Этапы оказания помощи:** I, II, III уровни оказания стационарной медицинской помощи новорожденным

**Цель создания клинического протокола:** Своевременная диагностика и лечение сепсиса у новорожденных детей с учетом последних рекомендаций медицины, основанной на доказательствах

**Целевая группа:** Клинический протокол рекомендуется использовать при лечении младенцев первых 2-месяцев жизни.

**Основные пользователи:** КП предназначен для медицинских работников родовспомогательных учреждений, IIэтапа выхаживания недоношенных и новорожденных, организаторов здравоохранения, врачей-экспертов ФОМС.

**Основной разработчик:** Рахманова Ч.К.- врач-неонатолог НЦОМид, ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии КГМА.

**Рецензент:** Ботбаева Ж.Б. –к.м.н., доцент кафедры Детских болезней ФУВ, КГМИПиПК

**Адреса для переписки с рабочей группой:**

Кыргызстан, Бишкек, ул. Ахунбаева, НЦОМид Тел: (0996-312) 49-27-95

E-mail: [ch.rakhmanova@gmail.com](mailto:ch.rakhmanova@gmail.com), [sagynbu@mail.ru](mailto:sagynbu@mail.ru), [zh.botbaeva@gmail.com](mailto:zh.botbaeva@gmail.com),

**Дата создания:** Разработан за период сентябрь 2014г - февраль 2015 г.

**Планируемая дата обновления:** Проведение следующего пересмотра планируется в 2017г., или по мере появления новых ключевых доказательств. Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих журналах

**Список сокращений**

АБТ - антибактериальная терапия

АД - артериальное давление

АКН – абсолютное количество нейтрофилов

ГВ - гестационный возраст

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КП - клинический протокол

ЛИ - лейкоцитарный индекс

ЛП- люмбальная пункция

НСГ-нейросонография

ОАК - общий анализ крови

СГВ - стрептококк группы В

СРБ - С-реактивный белок

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СОП - стандарт операционных процедур

SpO<sub>2</sub>-сатурация крови/насыщение крови кислородом

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЧД - частота дыхания

# Клинический протокол

## Сепсис новорожденного

### Шифр по МКБ-10

- P 36 Бактериальный сепсис новорожденного
- P 36.0 Сепсис новорожденного, обусловленный стрептококком группы В
- P 36.1 Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стрептококками.
- P 36.2 Сепсис новорожденного, обусловленный золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*).
- P 36.3 Сепсис новорожденного, обусловленный другими и неуточненными стафилококками
- P 36.4 Сепсис новорожденного, обусловленный кишечной палочкой (*Escherichia coli*).
- P 36.5 Сепсис новорожденного, обусловленный анаэробными микроорганизмами
- P 36.8 Сепсис новорожденного, обусловленный другими бактериальными агентами
- P 36.9 Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный
- P 37.2 Неонатальный (диссеминированный) листериоз
- P 37.5 Кандидоз новорожденного
- P 37.8 Другие уточненные врожденные инфекционные и паразитарные болезни
- P 37.9 Врожденная инфекционная или паразитарная болезнь неуточненная
- P 39.8 Другая неонатальная инфекция, специфичная для перинатального периода
- P 39.9 Инфекция, специфичная для перинатального периода

### Определение:

**Неонатальный сепсис** - системное инфекционное заболевание у ребенка первых 28 дней жизни, проявляющееся характерными клиническими симптомами и/или подтвержденной положительной культурой крови. [1]

В зависимости от времени появления симптомов, сепсис у новорожденных подразделяется на «ранний» и «поздний»:

**Ранний** сепсис проявляется первые 72 часа жизни [2]. При сепсисе, обусловленном стрептококком группы В симптомы раннего сепсиса проявляются до 6 дней жизни [3].

**Поздний** сепсис проявляется у новорожденных после первых 72 часов жизни [1;2;3;4;5]. При сепсисе, обусловленном стрептококком группы В проявление позднего сепсиса возможно от 7 – 89 дней жизни [5]. Проявление **очень позднего сепсиса**, обусловленного стрептококком группы В, встречается у недоношенных, рожденных до 28 недель гестации и детей с иммунодефицитом, в возрасте более 3 месяцев. [5]

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи устанавливаются как инфекции (в т.ч. сепсис), приобретенные в больнице во время лечения других состояний [4].

### Патогенез:

**Ранний сепсис** – передается вертикальным путем через инфицированные околоплодные воды, либо через инфицированные нижние отделы мочеполовой системы матери. При хориоамнионите риск сепсиса новорожденных увеличивается от 1 до 4%.

**Поздний сепсис** – развивается вследствие 2 механизмов:

- 1- вертикальная передача от матери, когда при первичном заражении в родах инфекция у новорожденных проявляется в более позднем периоде.
- 2- горизонтальная передача происходит при прямом контакте с обслуживающим персоналом и окружающей средой. Например, при повреждении кожи и/или слизистых оболочек, при инвазивных процедурах (например, внутрисосудистом катетере).

Поздний сепсис также тесно связан с акушерскими осложнениями матери: [1]

- использование щипцов во время родов или электродов для внутриутробного мониторинга;

- метаболические факторы, в том числе гипоксия, ацидоз, гипотермия и наследственные нарушения обмена веществ (например, галактоземия).

### **Факторы риска:**

#### **1. Факторы риска раннего и позднего неонатального сепсиса: [1;4]**

- преждевременный разрыв плодных оболочек в любом сроке гестации
- безводный период  $\geq 18$  часов
- преждевременные роды ( $<37$  недель)
- хориоамнионит
- зловонные околоплодные воды
- температура тела у матери  $\geq 38$  °C во время родов
- инфекция мочеполовой сферы матери
- положительный посев на стрептококк группы В в течение настоящей беременности
- в анамнезе сепсис, вызванный стрептококком группы В у предыдущего ребенка
- ❖ Дистресс плода и новорожденного во время родов также являются факторами риска сепсиса новорожденного: 1) Тахикардия плода в родах может быть проявлением раннего начала неонатального сепсиса, вследствие внутриамниотического инфицирования.  
2) Мекониальные околоплодные воды могут быть еще одним признаком дистресса плода из-за внутриамниотической инфекции, у матерей, не получивших антибиотики во время родов.  
3) Низкий балл по шкале Апгар ( $<6$  баллов на 5 минуте), также может быть связан с неонатальным сепсисом. [1]

#### **2. Факторы риска позднего неонатального сепсиса: [4]**

- недоношенность
- гипотермия
- раздельное содержание ребенка с матерью (отсутствие контакта кожа-к-коже с матерью и совместного пребывания с матерью)
- инвазивные процедуры
- искусственное питание
- длительное парэнтеральное питание
- нерациональная антибактериальная терапия
- длительная госпитализация
- недостаточное обеспечение медперсоналом, аппаратурой, одноразовым расходным материалом
- плохое мытье рук персоналом

### **Этиология:**

#### **Ранний неонатальный сепсис (наиболее частые возбудители):**

- стрептококки группы В
- E.coli (эшерихии коли)
- Listeria monocytogenes (листерии)
- H.influenzae (гемофильная палочка) и др.
- реже - S.aureus, P.aeruginosa, Klebsiella, Enterobacter (золотистый стафилококк, синегнойная палочка, клебсиела, энтеробактер)

#### **Поздний неонатальный сепсис:**

- стрептококки группы В
- S.aureus (стафилококки)
- Enterobacter, Klebsiella, Proteus (энтеробактерии-клебсиелла, протей и др.)
- Candida (кандида)
- P.aeruginosa (синегнойная палочка) и др.

**Частота** неонатального сепсиса в развитых странах составляет от 1 до 5 случаев на 1000 живорожденных. В развивающихся странах частота сепсиса в 3-10 раз выше. Риск развития

сепсиса увеличивается с уменьшением гестационного возраста и веса при рождении. Частота сепсиса у новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) менее 25 недель - 46 на 1000 родившихся живыми; у новорожденных с ГВ 25-28 недель - 29 на 1000; у новорожденных с ГВ 29-32 недели - 10 на 1000; у новорожденных с ГВ более 32 недель - 2 на 1000 живорожденных. Заболеваемость ранним неонатальным сепсисом снижается на 80%, при использовании в родах антибиотикопрофилактики, влияющей на сокращение инфекции, вызванной стрептококком группы В. [1;4]

#### **Пути передачи инфекции новорожденному:**

- гематогенный - от матери ребенку внутриутробно (врожденная инфекция);
- контаминационный - инфицирование во время родов микроорганизмами родовых путей матери (врожденная инфекция);
- контактный и воздушно-капельный - инфицирование больничной флорой (госпитальная инфекция) и заражение домашней флорой (через руки родителей и др.)

**Воротами инфекции** являются желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути, внутривенные/ внутриартериальные катетеры, операционные раны, дренажные трубки, поврежденная кожа и слизистые, пупочная ранка, реже – мочевые пути.

**Клинические проявления:** Абсолютных клинических симптомов, характерных лишь для сепсиса у новорожденных, нет. Они определяются этиологией возбудителя, временем инфицирования и особенностями организма конкретного ребенка. Клиническая картина полиморфна, в связи с тем, что при сепсисе поражается большинство органов и систем. В связи с тем, что признаки и симптомы сепсиса являются неспецифичными, выявление факторов риска и любое отклонение от обычного состояния или вскармливания младенца следует рассматривать как возможное указание на системную бактериальную инфекцию. [1,4,5]

#### **Признаки, которые могут свидетельствовать о наличии инфекции:** [1;4;5;]

- *Нарушение терморегуляции:* нестабильная температура, гипотермия ( $<35,5^{\circ}\text{C}$ ) или гипертермия ( $>38^{\circ}\text{C}$ ). При сравнении ректальной и кожной температуры – разница более чем на  $2^{\circ}\text{C}$ , чаще всего указывает на инфекцию.
- *Со стороны нервной системы:* «необычное поведение» ребенка, сонливость, гипотония, угнетение физиологических рефлексов, напряжение большого родничка (возможен менингит), судороги (менингит). У 80% младенцев с сепсисом развивается менингит.
- *Кожные покровы* ребенка «грязного» землистого цвета, могут быть мраморными или бледными. Часто отмечается желтуха (в 35%), петехии, кровоизлияния. В тяжелых случаях - склередема.
- *Дыхательные расстройства* (у 33%) проявляются тахипноэ – ЧД более 60 в мин. (чаще у доношенных), нарушением ритма дыхания, постаныванием, брадипноэ - ЧД менее 30 в мин. и апноэ – более 15 сек. (чаще у недоношенных).
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы* отмечается брадикардия или тахикардия, цианоз, нарушение микроциркуляции (симптом «белого пятна» более 3 секунд), артериальная гипотония (поздний симптом). Признаки септического шока отмечаются у 75% младенцев с сепсисом.
- *Нарушения ЖКТ:* отсутствие чувства голода (плохо сосет у 28%), замедлена эвакуация пищи из желудка, срыгивания, рвота (25%), жидкий водянистый стул, могут быть следы крови в стуле, вздутие живота (17%), увеличение печени (у 35%), отсутствие прибавки массы тела.

#### **Диагностические критерии:**

- анамнез (факторы риска) – играет ключевую роль при постановке диагноза. Каждый новорожденный должен быть оценен на наличие факторов, связанных с повышенным риском развития сепсиса, особенно на инфицирование стрептококками группы В. [1]
- клинические проявления - необходимо учитывать каждый вышеперечисленный признак, особенно наличие нескольких признаков одновременно.
- лабораторные исследования.

## Лабораторные исследования:

**1. Общий анализ крови (ОАК).** В оценке раннего сепсиса информативен анализ полученный от 6 до 12 часов после родов [1]:

- Изменения в лейкограмме, которые могут указывать на наличие инфекции: количество лейкоцитов  $<5$  тыс. или  $>30$  тыс. в 1-е сутки жизни, или  $> 20$  тыс. со 2-х суток жизни; Лейкоцитопения более характерна для раннего сепсиса, увеличение лейкоцитов наблюдается при позднем сепсисе. [1;4;5]
- Лейкоцитарный индекс  $\geq 0,2$  указывает на инфекцию. ЛИ - сумма молодых форм нейтрофилов (миелоциты, юные, палочкоядерные) деленная на общую сумму молодых и зрелых нейтрофилов. ЛИ - является чувствительным показателем. [1;4;5] Формула см. Приложение 1.
- Изменение общего числа нейтрофилов. Кривая Монро помогает определить нормальное количество нейтрофилов у новорожденных в первые несколько суток жизни. см. Приложение 2. [4;5] Хотя и повышенное количество лейкоцитов и низкое количество нейтрофилов может быть предиктором сепсиса новорожденных, нейтропения имеет большую специфичность [5]. Следует помнить, что количество нейтрофилов варьируется в зависимости от гестационного возраста (количество нейтрофилов тем меньше, чем ниже гестационный возраст), от метода родоразрешения (ниже у детей, рожденных путем кесарева сечения), от вида образцов крови (ниже в артериальной, чем в венозной крови), от времени после рождения.
- Абсолютное количество незрелых нейтрофилов  $> 1,44 \times 10^9$  /или в 1мкл
- Абсолютное количество нейтрофилов менее 1750 в 1мкл (расчет см. Приложение 3)
- СОЭ  $> 10$  мм/час (0-7 дней жизни) и  $> 15$  мм/час ( $> 7$  дней жизни)
- Тромбоцитопения  $\leq 150 000$  в 1мкл (при позднем неонатальном сепсисе более информативен) [1;3]

**2. С - реактивный белок (СРБ)** больше 1 мг/100 мл (или 0,1 мг/л, или 1,0 мг/дл). Первое определение целесообразнее проводить через 6-12 часов после родов, затем повторить через 24 часа.

СРБ - является реагентом острой фазы воспаления, включая сепсис. Значение СРБ более чем 1,0 мг/дл в 90 процентов случаев помогает обнаружить неонатальный сепсис, но является неспецифичным и может встречаться при других неинфекционных воспалительных заболеваниях, стрессовых родах, перинатальной асфиксии, аспирации мекония, и внутрижелудочковых кровоизлияниях [1]. Одно измерение СРБ вскоре после рождения, не является маркером диагностики неонатального сепсиса, его уровень увеличивается соответственно увеличению воспалительной реакции. СРБ обычно нарастает в первые 24 часа жизни, достигая пиковых величин на 2-3 сутки. Рационально оценивать изменения его концентрации в динамике, оценивая течение заболевания и/или эффективность антибактериальной терапии. Если уровень СРБ остается постоянно нормальным, бактериальный сепсис новорожденных исключен. [1,4]. Младенцы с повышенным уровнем СРБ, у которых снижается до  $<1,0$  мг / дл от 24 до 48 часов после начала антибактериальной терапии, как правило, не инфицированы и, как правило, не требуют дальнейшего лечения антибиотиками [1]. Но повышенное значение СРБ  $\geq 1$  мг / дл, является недостаточным для определения длительности антибактериальной терапии.

**3. Гипергликемия** более 6,5 ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии.

**4. Бактериологическое исследование крови**, в том числе на чувствительность к антибиотикам. Посев желательно брать до начала антибиотикотерапии. При подозрении на госпитальный сепсис (особенно на катетер сепсис) рекомендуется брать кровь из 2 разных вен. (см. СОП- забор крови для бак. посева). Рекомендуется повторить посев крови после 48 часов терапии, для оценки стерилизации кровотока. [6]

5. **Люмбальная пункция (ЛП)** - Спинномозговая пункция должна быть выполнена у новорожденного с положительным посевом крови, клиническими и лабораторными признаками тяжелого бактериального сепсиса, младенцам с ухудшением состояния, несмотря на антибактериальную терапию, + с подозрением на менингит. Люмбальную пункцию следует отложить у младенцев, находящихся в критическом состоянии с сердечно-сосудистой или дыхательной недостаточностью, до стабилизации состояния. [3]  
Диагностическую ценность имеет ликвор в котором: цитоз  $>20/\text{мм}^3$ , белок  $> 1 \text{ г/л}$  (или  $100\text{мг/дл}$ ), сахар  $<70\text{-}80\%$  от концентрации в крови, бактериоскопия ликвора. ЛП производится при получении информированного согласия родителей. (см. СОП - люмбальная пункция) Тем не менее следует учесть, что в ряде ситуаций менингит у новорожденного может протекать с абсолютно нормальными лабораторными показателями спинномозговой жидкости, притом, что в части таких случаев выявляется достаточно высокий уровень бактериальной инвазии. [3]  
- Повторить ЛП через 48 часов после начала антибактериальной терапии, для оценки стерилизации спинномозговой жидкости. (уровень 2С) [8]
6. **Посев мочи:** При подозрении на ранний неонатальный сепсис не проводить. Исследуется при инфекции мочевыводящих путей у детей более старшего возраста. [3]  
*Аспират желудка, посева с поверхности тела, ушей* не исследовать, так как прогностическая ценность недостаточна. [3]  
*Посевы аспирата трахеи* могут иметь значение, если выполняются немедленно после эндотрахеальной интубации. Если младенец был интубирован сутками ранее, аспираты трахеи не имеют никакой прогностической значимости в оценке сепсиса. [3]
7. **Прокальцитонин** - Прокальцитонин является пептид - предшественником кальцитонина. Уровень его в плазме крови повышается при бактериальных инфекциях. Использование прокальцитонина в диагностике неонатального сепсиса затруднено вследствие физиологического повышения его уровня у новорожденных, пик которого приходится на 24 час жизни и снижается к норме на 3-5е сутки. Уровень прокальцитонина может повышаться при внутричерепных кровоизлияниях, респираторном дистресс-синдроме, асфиксии и др. Определить риск развития раннего неонатального сепсиса можно путем внедрения возраст-специфичных номограмм прокальцитонина. (См. Приложение 4.)
8. Рентгенография органов грудной клетки показана при расстройстве дыхания
9. Нейросонография показана при неврологических осложнениях.

### **Лечение:**

Ведение новорожденных с сепсисом состоит из антибактериальной терапии и поддерживающего лечения.

### **Общие принципы организации помощи новорожденному с сепсисом**

- Обеспечить поддержание надлежащего температурного режима.
- Назначить инфузию 10% раствора глюкозы в соответствии с возрастной потребностью.
- Проводить мониторинг жизненно важных функций (ЧД, ЧСС, температура тела младенца; диурез; по возможности -  $\text{SpO}_2$ , АД).
- Симптоматическое и синдромное лечение включает в себя дыхательную терапию, поддержание сердечной деятельности и кровообращения, коррекция биохимических нарушений, и нарушений водно-электролитного обмена, устранение нарушений свертываемости крови, полноценное питание ребенка, включая парентеральное питание. (см. «КП\_ Респираторная поддержка», «КП\_ шоки у новорожденных», «КП\_ инфузионная терапия и полное парентеральное питание», «КП\_ Геморрагическая болезнь новорожденных»).
- Оценивать состояние новорожденного каждые 3-6 часов, наблюдая за динамикой.
- Решить вопрос о переводе ребенка в стационар третьего уровня или в отделение патологии новорожденных детской больницы (при необходимости).

- После 12 час лечения антибиотиками или, как только состояние ребенка начнет улучшаться - попробовать приложить его к груди матери или использовать альтернативный метод кормления сцеженным материнским молоком.
- Определять уровень гемоглобина не реже двух раз в неделю
- После прекращения антибактериальной терапии наблюдать за ребенком в течение как минимум 24 часа. Если в течение этого времени состояние ребенка удовлетворительное и у него нет других проблем - выписать домой.
- Если симптомы инфекции появляются вновь:
  - провести дополнительное обследование
  - назначить антибиотики, эффективные в отношении возбудителей позднего сепсиса
  - учесть результаты бактериологического исследования крови и, в случае несоответствия, внести изменения в проводимую терапию

### **Принципы антибактериальной терапии у новорожденных: [3;6;7;8;11]**

#### **1. При раннем неонатальном сепсисе:**

- ❖ В качестве стартовой схемы эмпирической антибактериальной терапии рекомендуется использовать комбинацию ампициллина с аминогликозидами (как правило, гентамицином). **(1А)**
  - Внутривенное введение ампициллина основано на возрасте жизни:
    - Младенцы  $\leq 7$  дней жизни - 150 мг/кг в дозе каждые 12 часов [6;7]
    - Младенцы  $> 7$  дней жизни - 75 мг/кг в дозе каждые 6 часов
 Если лечение продолжается более 48 часов и менингит был исключен, режим ампициллина может быть изменен до 75 мг/кг каждые 12 часов.
    - При менингите: [8]
      - Младенцы  $\leq 7$  дней жизни – 200-300 мг/кг в сутки, каждые 8 часов
      - Младенцы  $> 7$  дней жизни – 300-400 мг/кг в сутки каждые 6 часов
  - Дозировка гентамицина основана на ГВ и возрасте после рождения: [6;7;8;11]
    - Для младенцев  $< 29$  недель ГВ:
      - Младенцы  $\leq 7$  дни жизни - 5 мг/кг в дозе каждые 48 часов
      - Младенцы между 8 и 28 дней жизни - 4 мг/кг в дозе каждые 36 часов
    - Младенцы  $\geq 29$  дней жизни - 4 мг/кг в дозе каждые 24 часов
    - Для младенцев 30 до 34 недель ГВ:
      - Младенцы  $\leq 7$  дни жизни - 4,5 мг/кг в дозе каждые 36 часов
      - Младенцы  $> 7$  дней жизни - 4 мг/кг в дозе каждые 24 часов
    - Для всех младенцев  $> 34$  недель ГВ - 4 мг/кг на дозу каждые 24 часов
  - При менингите, вызванном грамотрицательными микроорганизмами, возможно назначение дополнительно цефалоспоринов III поколения (напр. цефотаксим) из расчета 50мг/кг в дозе каждые 8 часов.
 

Следует помнить! Использование цефтриаксона у новорожденных рутинно не рекомендуется вследствие высокого связывания с белками плазмы, что может привести к конкурентному вытеснению связанного с белком билирубина и, следовательно, увеличить риск тяжелой гипербилирубинемии и ядерной желтухи. [3] Отмечено быстрое развитие резистентности микроорганизмов к проводимой терапии при рутинном использовании цефалоспоринов III поколения для лечения раннего сепсиса, а кроме того, избыточно длительное применение цефалоспоринов III поколения представляет собой фактор риска в отношении развития инвазивных форм кандидозов. [3]

**Длительность лечения** бактериемии без идентификации какого-либо очага инфекции обычно составляет 10 сут. **(2С)** Неосложненные формы менингита, связанные с инфицированием СГВ, требуют лечения в течение не менее чем 14 сут. Другие формы инфекционного заболевания, вызванного СГВ (например, энцефалит, остеомиелит, эндокардит), требуют еще более длительного лечения. Менингит, вызванный

грамотрицательной флорой, необходимо лечить в течение 21 или 14 суток после получения отрицательного результата бактериологического исследования; в отдельных случаях- более длительное время.

## 2. При позднем неонатальном сепсисе:

- ❖ Эмпирическое лечение при позднем неонатальном сепсисе, у доношенных или недоношенных детей, более 7 дней жизни, поступивших из дома состоит из внутривенного введения ампициллина - 75 мг/ кг в дозе каждые шесть часов, и гентамицина - 4 мг/кг в дозе каждые 24 часа.
- ❖ Альтернативные схемы, основанные на дополнительных клинических факторах:
  - Добавление цефотаксима к ампициллину и гентамицину, если есть подозрение на менингит. Цефотаксим - 50 мг/кг в дозе вводят каждые восемь часов, и ампициллин - 75 мг/кг в дозе через каждые шесть часов. Доза гентамицина не изменяется и остается в 4 мг / кг в дозе вводят через каждые 24 часов.
  - ампициллин заменить на ванкомицин - 15 мг/ кг в дозе каждые восемь часов плюс оксациллин, если подозревается инфицирование золотистым стафилококком. Чаще всего при поражении золотистым стафилококком мягких тканей, кожи, суставов, или поражении костей.
  - Если инфекции связаны с внутрисосудистым катетером, лечение следует начинать с ванкомицина и гентамицина.
  - Если инфекция, связана с поражением желудочно-кишечного тракта (например, анаэробные бактерии), к терапевтическому режиму должен быть добавлен клиндамицин или другие подходящие препараты.
    - ❖ При назначении антибактериальной терапии важно учитывать местные эпидемиологические, микробиологические данные!!!
    - ❖ Эмпирическая антимикробная терапия изменяется на основе выделенного патогена в культуре крови и его антимикробной чувствительности.

**Рекомендации по лечению наиболее распространенных возбудителей неонатального сепсиса представлены ниже в таблице [6;7]:**

Возбудитель	Чувствительные антибиотики
Стрептококк Группы В	Пенициллин
E.coli	Ампициллин
Ампициллин-устойчивые E.coli	-если клиническое улучшение, нет менингита - монотерапия до 10-14дней Ампициллин +аминогликозиды, Цефотаксим +гентамицин Цефотаксим+амикацин
Klebsiella, Proteus, Salmonella, Shigella	Ампициллин или цефотаксим, - если нет менингита, основываясь на антимикробной чувствительности- монотерапия
Enterobacter, Serratia, P. aeruginosa	Ингибиторы бета-лактамаз (ампициллин или пиперациллина-тазобактама) + аминогликозид
+ с гиперпродукцией бета-лактамаз	Меропенем
P.aeruginosa	Пиперацилин/тазобактам, тазоцин, Гентамицин+цефтазидим (а/б резерва)
Listeria monocytogenes	Ампициллин + гентамицин - если клиническое улучшение, нетяжелая инфекция монотерапия ампициллином 10- 14 дней. -при неэффективности Ванкомицин+гентамицин (амикацин)
Staphylococcus spp	Определить чувствительность к конкретным антибиотикам. Пока не определена чувствительность
S.aureus	Ванкомицин + Оксациллин



Метициллиночувствительный золотистый стафилококк (MSSA)	Оксациллин
Метициллинрезистентный стафилококк (MRSA)	Ванкомицин
Коагулазонегативный стафилококк	Ванкомицин+ гентамицин (или цефотаксим)
Clostridium	Метронидазол

Расчет антибиотиков и доз *см. Приложение 5*; Разведение антибиотиков *см. Приложение 6* «Ведение новорожденных от матерей с факторами риска неонатальных инфекций» *см. Приложение 7*. Схема 1- «Алгоритм действия для диагностирования раннего неонатального сепсиса»; Информация для родителей. *см. Приложение 8*.

**Критерии госпитализации:** В связи с тем, что признаки и симптомы сепсиса являются неспецифичными, выявление факторов риска и любое отклонение от обычного состояния или вскармливания младенца следует рассматривать как возможное указание на системную бактериальную инфекцию.

**Критерии выписки из стационара:** После прекращения антибактериальной терапии наблюдать за ребенком в течение как минимум 24 часа. Если в течение этого времени состояние ребенка удовлетворительное и у него нет других проблем - выписать домой

**Индикаторы мониторинга в ОЗ:**

1. % новорожденных с сепсисом, из всех рожденных в стационаре.
2. % новорожденных с сепсисом, из всех поступивших в отделение 2 этапа.
3. % новорожденных детей с сепсисом, которым произведено бактериологическое исследование крови.

Новорожденные с сепсисом, которым произведен посев крови x 100

Все новорожденные с сепсисом

4. % новорожденных, от матерей, имеющих 2 и более факторов риска неонатальных инфекций (Бп-более 18ч, хориоамнионит, лихорадка у матери до-, в-, после- родов, преждевременные роды), которым диагностирован сепсис

Новорожденные с сепсисом, от матерей с 2 и более факторами риска инфекций x 100

Все новорожденные, рожденные от матерей с 2 и более факторами риска инфекций

5. % новорожденных с сепсисом, получающих стартовую, а/б терапию (ампициллин, гентамицин)

Новорожденные с сепсисом, которые получили стартовую, а/б терапию x 100

Все новорожденные с сепсисом

### **Использованная литература:**

1. Clinical features and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. [Morven S Edwards, MD](#). Literature review current through: Mar 2014. | This topic last updated: янв 31, 2014
2. Committee on Infectious Disease American Academy of Pediatrics. Group B Streptococcal Infections. In: Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 29th ed, Pickering LK, Baker CJ (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village 2012. p.680.
3. [Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2012; 129:1006.](#) Downloaded from [pediatrics.aappublications.org](#) at Bird Lib. OUHSC on November 17, 2014
4. Clinical features and diagnosis of bacterial sepsis in the preterm infant. [Leonard E Weisman, MD, Mohan Pammi, MD](#). Literature review current through: Mar 2014. | This topic last updated: янв 14, 2014
5. Group B streptococcal infection in neonates and young infants. [Karen M Puopolo, MD, PhD, Carol J Baker, MD](#). Literature review current through: Mar 2014. | This topic last updated: фев 20, 2014

6. Treatment and outcome of sepsis in term and late preterm infants [Morven S Edwards, MD](#) [Section Editors Leonard E Weisman, MD](#) [Sheldon L Kaplan, MD](#) All topics are updated as new evidence becomes available and our [peer review process](#) is complete. Literature review current through: Mar 2014. | This topic last updated: янв 31, 2014
7. Treatment and prevention of bacterial sepsis in the preterm infant. [Leonard E Weisman, MD, Mohan Pammi, MD](#). Literature review current through: Mar 2014. | This topic last updated: фев 6, 2014
8. Bacterial meningitis in the neonate: Treatment and outcome. [Morven S Edwards, MD, Carol J Baker, MD](#). Literature review current through: Mar 2014. | This topic last updated: янв 30, 2014
9. Оказание стационарной помощи детям. Руководство по ведению наиболее распространенных заболеваний в условиях ограниченных ресурсов. Карманный справочник. ВОЗ, Европа, 2006 г
10. Практическое руководство для неонатологов « Основы ухода за здоровым и больным новорожденным ребенком» под ред. А.Любшис, ВОЗ, 2009г
11. Tomas E. Young, Barry Magnum. Neofax. 17 Ed., 2007

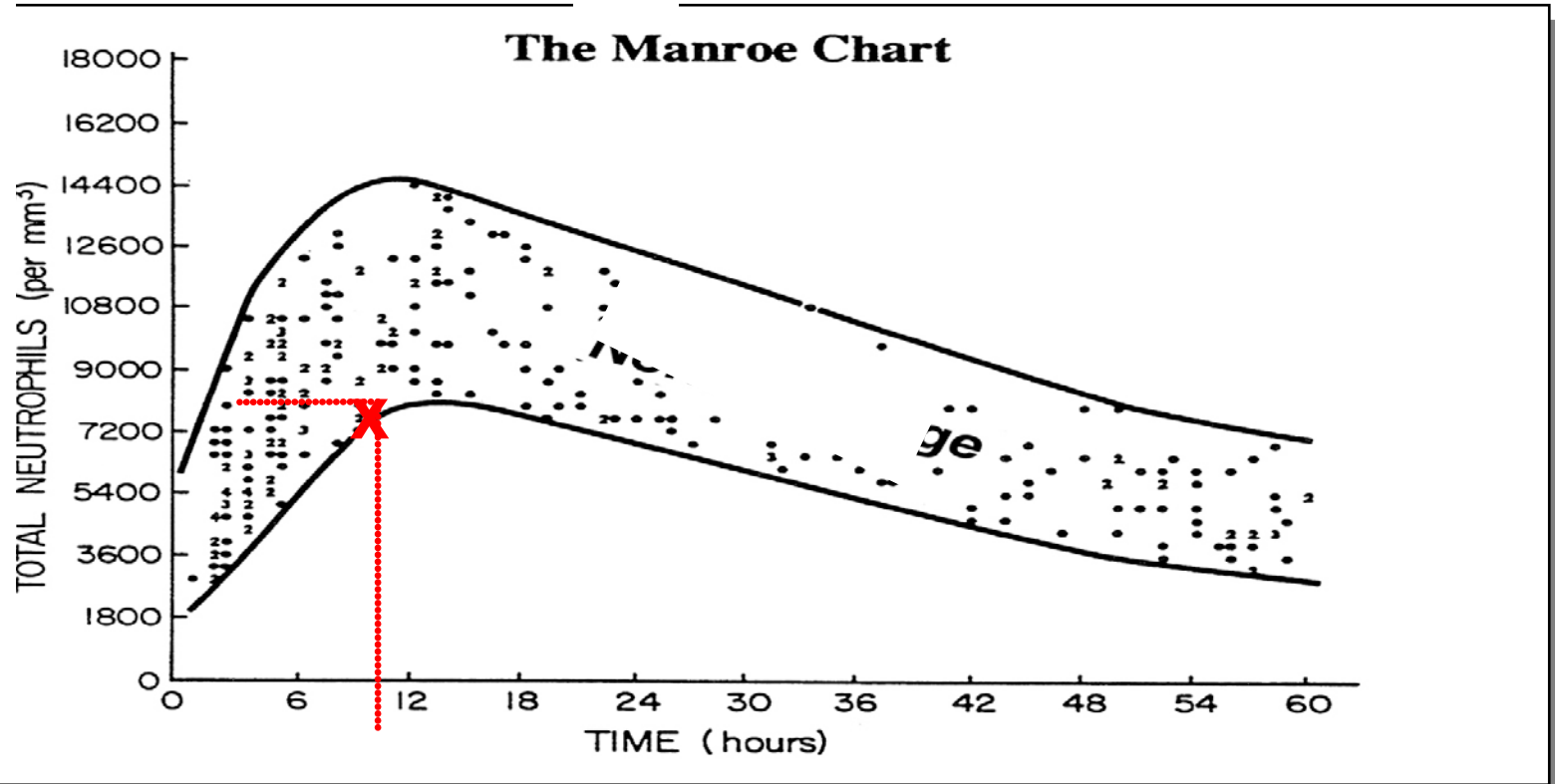
**Расчет Лейкоцитарного индекса или**

**Определение соотношения незрелых форм к общему количеству нейтрофилов:**

1.  $\frac{\text{Метамиелоциты} + \text{Палочкоядерные}}{\text{Метамиел.} + \text{Палочк.} + \text{Сегментоядерные}}$  = соотношение Н/О
2. Метамиелоциты + Палочкоядерные = Незрелые (Н)
3. Сегментоядерные = Зрелые
4. Незрелые + сегментоядерные = Общее число нейтрофилов (О)
5. Пример Расчета:

$$\frac{3 + 15}{3 + 15 + 35} = \frac{\text{Незрелые}}{\text{Общее число}} = 18 / 53 = 0,34$$

$\geq 0,2$  означает высокий риск сепсиса



**Расчет абсолютного количества нейтрофилов (АКН):**

**Пример расчета:**

1. **Общее количество лейкоцитов – 15 000 ( 15 x 10<sup>9</sup>)**
2. **Сегментоядерных – 35%**  
**Палочкоядерных – 15%**  
**Метамиелоцитов - 3%**
3. **35+15+3= 53%**
4. **15 000 x 0,53 =7950**
5. **АКН = 7950**

## Контрольные диапазоны содержания прокальцитонина для новорожденных в возрасте 0-48 часов

Возраст в часах	Содержание Прокальцитонина, нг/мл
0–6	2
6–12	8
12–18	15
18–30	21
30–36	15
36–42	8
42–48	2

- **Когда следует измерять ПКТ?** После родов, если на основании клинической картины и/или факторов риска возникает подозрение на сепсис.

- **Как следует интерпретировать значения ПКТ?** Так как уровень ПКТ в первые 2 дня жизни повышен физиологически, то для этого периода в любой момент времени силу имеют специальные контрольные значения. Уровни ПКТ, выходящие за эти пределы, указывают на ранний неонатальный сепсис. (Контрольный диапазон значений см. табл.).

- **Клиническое применение ПКТ для диагностики неонатального сепсиса:**

С третьего дня жизни контрольные значения для новорожденных становятся такими же, как и для взрослых. Так же как и для пациентов более старшего возраста, если значение ПКТ находится ниже 0,5 нг/мл, то наличие системной инфекции маловероятно.

При значениях более 2 нг/мл системная реакция весьма вероятна, если исключаются другие причины высвобождения ПКТ.

При уровне ПКТ от 0,5 до 2 нг/мл не исключена системная инфекция; если имеются клинические признаки сепсиса, то требуется пристальное наблюдение за пациентом, включающее клиническую оценку и повторные измерения уровня ПКТ.

Уровень ПКТ может возрасти в течение нескольких часов после того, как инфекция станет системной. Подозрение на наличие системной инфекции возникает уже тогда, когда концентрация ПКТ в течение нескольких дней постоянно находится на одном уровне от 1 до 2 нг/мл. Сепсис у новорожденных может развиваться очень быстро. В таких случаях возможно, что высвобождение ПКТ еще не произошло. Поэтому нужно учитывать и другие признаки. В случае, если диагноз клинически диагностированного сепсиса необходимо подтвердить в более поздний момент времени, то рекомендуется провести новое измерение ПКТ.

- **Когда следует повторно проводить измерение ПКТ?** Во всех случаях, когда уровень ПКТ низкий или слегка повышен (< 2 нг/мл) и нельзя однозначно оценить клиническое состояние пациента, необходимо проводить повторные измерения ПКТ в течение 6-12 часов у новорожденных в возрасте 1-2 дня и в течение 12-24 часов у детей, которые старше. Для оценки ответа новорожденных с сепсисом на терапию также необходимо проводить повторные измерения уровня ПКТ. Длительное или значительное повышение значений ПКТ по сравнению с контрольным диапазоном свидетельствует о длительном инфекционном процессе, в то время как постоянное снижение уровня ПКТ на 30-50% в день является признаком улучшения состояния пациента.

- **Как можно использовать информацию для принятия клинического решения?**

Во время первых 2 дней жизни уровень ПКТ, превышающий контрольный диапазон, с большой вероятностью свидетельствует о наличии системной бактериальной инфекции и является показанием к ранней антибактериальной терапии.

Низкие значения ПКТ указывают на то, что системная бактериальная инфекция маловероятна. С 3 дня жизни ПКТ можно использовать как полезный маркер для наблюдения за новорожденными с риском тяжелой инфекции и новорожденными с признаками ССВО для диагностики сепсиса.

**Дозы антибиотиков и противогрибковых препаратов для новорожденных (NeoFax 2011)**

Антибиотик	Скорость введения	Одноразовая доза мг/кг	Гестационный возраст						
			<29 нед.		30-36 нед.		37-44 нед.		>45 нед.
			Постнатальный возраст						
			0-28 дн.	>28 дн.	0-14 дн.	>14 дн.	0-7 дн.	>7 дн.	
Интервал введения (ч)									
Пенициллин	м/с*	50000 МЕ**, менингит-100000 МЕ	12	8	12	8	12	8	6
Ампициллин-Сулбактам(Уназин)	м/с*	25-50	12	8	12	8	12	8	6
Оксациллин	10 мин.	25, менингит-50	12	8	12	8	12	8	6
Нафциллин	15 мин.	25, менингит-50	12	8	12	8	12	8	6
Пиперациллин	30 мин.	50-100	12	8	12	8	12	8	6
Пиперациллин-Тазобактам(Тазоцин)	30 мин	50-100	12	8	12	8	12	8	6
Тикарциллин-Клавулонат	30 мин.	75-100	12	8	12	8	12	8	6
Цефазолин	м/с*	25	12	8	12	8	12	8	6
Цефтриаксон (Роцефин, Лонгоцеф)	30 мин.	50, менингит доза насыщения-100, в дальнейшем-80	24	24	24	24	24	24	24
Цефуроксим	30 мин.	50	12	8	12	8	12	8	6
Цефотаксим (Клафоран)	30 мин.	50	12	8	12	8	12	8	6
Цефтазидим (Фортум)	30 мин.	30	12	8	12	8	12	8	6
Цефокситин	30 мин.	25-33	12	8	12	8	12	8	6
Клиндамицин	30 мин.	5-7,5	12	6	12	8	12	8	6
Еритромицин	60 мин.	10	6	6	6	6	6	6	6
Метронидазол	60 мин.	Доза насыщения - 15, в дальнейшем-7,5	48	24	24	12	24	12	8
Имипенем (Тиенам)	30 мин.	20-25	12	12	12	12	12	12	12

Меропенем (Меронем)	30 мин.	20, менингит .тяжелый сепсис- 30-40	12	12	12	12	12	12	12
Азтреонам	5-10 мин.	30	12	8	12	8	12	8	6
Амфотерицин В	2-6 ч.	0,5-1	24	24	24	24	24	24	24
			<b>0-14дн</b>	<b>&gt;14 дн.</b>	<b>0-14дн.</b>	<b>&gt;14дн</b>	<b>0-7дн.</b>	<b>&gt;7дн.</b>	
Ванкомицин	60 мин.	10, менингит-15	18	12	12	8	12	8	6
Флуконазол	30 мин.	Доза насыщения-12, в дальнейшем-6	72	48	48	24	48	24	24
Ампициллин	м/с*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Младенцы ≤7 дней жизни - 150 мг/кг в дозе каждые 12 часов</li> <li>• Младенцы &gt; 7 дней жизни - 75 мг/кг в дозе каждые 6 часов</li> </ul> Если лечение продолжается более 48 часов и менингит был исключен, режим ампициллина может быть изменен до 75 мг/кг каждые 12 часов При менингите: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Младенцы ≤7 дней жизни – 200-300 мг/кг в сутки, каждые 8 часов</li> <li>• Младенцы &gt; 7 дней жизни – 300-400 мг/кг в сутки каждые 6 часов</li> </ul>							

### Дозы антибиотиков и противогрибковых препаратов для новорожденных (продолжение)

Антибиотик	Скорость введения	Гестационный возраст											
		<29 нед.				30-34 нед.				>35 нед.			
		Постнатальный возраст											
		0-7 дн.		8-28 дн.		>29дн		0-7 дн.		>8 дн.			
		Одн. Доза мг/кг	Инте рвал введения (ч)	Одно разов ая доза мг/кг	Инте рвал введения (ч)	Одн. Доза мг/кг	Инте рвал введения (ч)	Одн. Доза мг/кг	Инте рвал введения (ч)	Одн. Доза мг/кг	Инте рвал введения (ч)	Одн. Доза мг/кг	Инте рвал введения (ч)
Гентамицин	30 мин.	5	48	4	36	4	24	4,5	36	4	24	4	24
Тобрамицин	30 мин.	5	48	4	36	4	24	4,5	36	4	24	4	24
Нетилмицин	30 мин.	5	48	4	36	4	24	4,5	36	4	24	4	24

Амикацин	30 мин.	18	48	15	36	15	24	18	36	15	24	15	24
Цефепим	30 мин.	30	12	30	12	30	12	50	12	50	1	50	12
Ципрофлоксацин	60 мин.	10 мг/кг, Aeruginosa сепсис, менингит-15мг/кг, максимальная доза – 30 мг/кг											
Линезолид	30-120 мин.	Доношенные и недоношенные > 7дн. – 10мг/кг каждые 8 ч, недоношенные 0-7 дн. – 10мг/кг, каждые 12 ч.											
Азитромицин	м/с*	Для лечения коклюша: 5 мг/кг в/в в течении 5 дней каждые 24 ч, или 10 мг/кг per/os в течении 5 дней каждые 24 ч.											

\*м/с – медленно струйно; \*\* МЕ – международные единицы.

Примечание: Амфотерицин В разводить только 5% или 10% раствором глюкозы, эритромицин – только физиологическим раствором или инъекционной водой, другие антибиотики – 5-10% раствором глюкозы и физиологическим раствором.

## Приложение 6

### Разведение антибиотиков

Антибиотик	Разведение
Ампициллин	Добавьте 5 мл стерильной воды во флакон с 500 мг сухого вещества = 100 мг/ 1 мл
Бензатин бензилпенициллин	Добавьте 5 мл стерильной воды во флакон с 1.8 г (2.4 миллионов единиц) сухого вещества = 360 мг/ 1 мл (480 000 единиц/мл)
Бензилпенициллин	Добавьте 5 мл стерильной воды во флакон с 600 мг (1 миллион единиц) сухого вещества = 120 мг/1 мл (200000 единиц/мл)
Цефотаксим	Добавьте 5 мл стерильной воды во флакон с 500 мг сухого вещества = 100 мг/1 мл
Цефтриаксон	Добавьте 5 мл стерильной воды во флакон с 250 мг сухого вещества = 50 мг/ 1 мл
Оксациллин для инъекций	Добавьте 5 мл стерильной воды во флакон с 500 мг сухого вещества = 100 мг/ 1 мл
Эритромицин для орального применения	Добавьте 5 мл стерильной воды в бутылочку с 125 мг сухого вещества = 25 мг/мл
Гентамицин	Добавьте 6 мл стерильной воды или физ. раствора к 2 мл ампулы с 80мг раствора гентамицина = 10 мг/1 мл
Прокаин бензилпенициллин	Добавьте 5 мл стерильной воды в бутылочку с 1 г (1 миллион единиц) сухого вещества = 200 мг/1 мл (200 000 единиц/мл)



## Ведение новорожденных от матерей с факторами риска неонатальных инфекций

Тактика ведения новорожденного зависит от наличия клинических признаков инфекции, факторов риска, лабораторного обследования

***А. Ведение доношенного и недоношенного новорожденного без клинических признаков инфекции, при наличии одного или более факторов риска, при условии, что интранатальная профилактика антибиотиками проведена более или за 4 часа до рождения (адекватная).***

1. Совместное пребывание матери и ребенка
2. Мониторинг: каждые 4 часа наблюдать за температурой, ЧД, ЧСС в течение 24 часов
- 3.. Назначить ОАК, СРБ в 6-12час жизни. Если в анализах:
  - <2 патологических признаков → Наблюдение, повторить через 12-24 часа.
  - $\geq 2$  патологических признаков → Взять посев крови (у новорожденных с массой тела <1500г посев крови сразу после рождения).
  - Если посев крови (—) и новорожденный клинически здоров → Выписать через 48-72 ч.

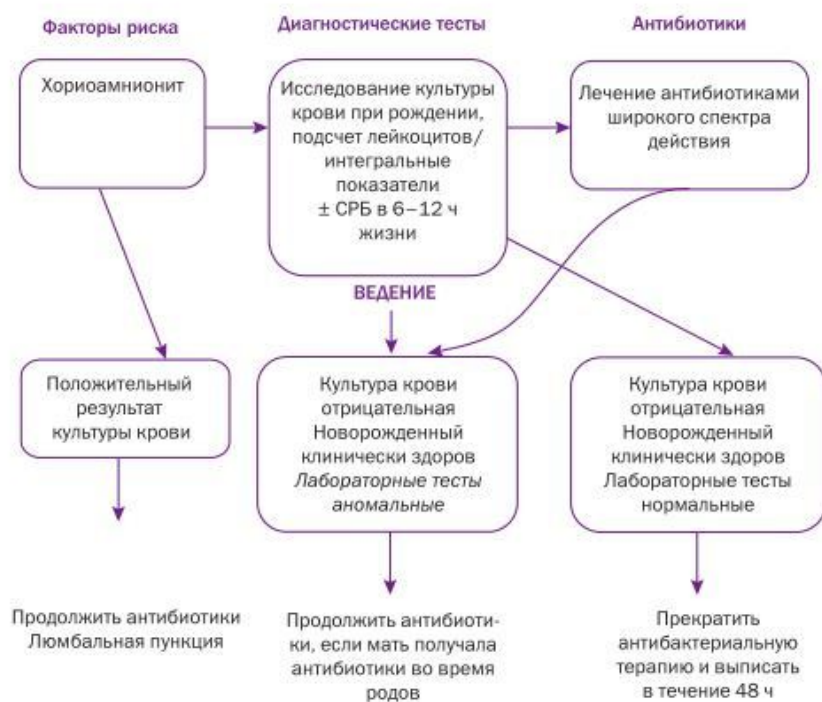
***Б. Ведение доношенного и недоношенного новорожденного без клинических признаков инфекции, при наличии одного или более факторов риска, при условии, что интранатальная профилактика антибиотиками проведена менее чем за 4 часа до рождения (неадекватная).***

1. Совместное пребывание матери и ребенка
2. Мониторинг: каждые 4 часа наблюдать за температурой, ЧД, ЧСС в течение 24 часов
- 3.. Взять посев крови при рождении. И назначить ОАК, СРБ в 6-12час жизни.
4. Начать эмпирическое лечение антибиотиками широкого спектра действия: внутривенное введение ампициллина и гентамицина.
  - Через 48 часов оценить необходимость дальнейшей антибиотикотерапии в зависимости от состояния ребенка и результатов лабораторного обследования:
    - Если посев крови (—), Новорожденный клинически здоров, Лабораторные тесты нормальные → Прекратить антибактериальную терапию и выписать домой в течение 48часов (2С)
    - Если посев крови (—), Новорожденный клинически здоров, Лабораторные тесты аномальные → Продолжить антибактериальную терапию, если мать получала антибиотики во время родов
    - Если посев крови (+) → Продолжить антибактериальную терапию

Схема 1. Алгоритм действий при диагностировании неонатального сепсиса



Схема 2. Алгоритм действий при диагностировании неонатального сепсиса



## Информация для родителей: Сепсис у новорожденных

Что такое сепсис? – Сепсис — это системная инфекция крови. Это тяжелое заболевание, которое влияет на весь организм. Сепсис нужно лечить сразу, потому что это может быть опасно для жизни.

Сепсис может произойти у младенцев, детей и взрослых. "Сепсис новорожденных" это когда сепсис возникает у детей 1 месяца жизни.

Каковы симптомы сепсиса у новорожденных? - При сепсисе у новорожденных появляются следующие симптомы:

- Плохо ест. Меньше, чем обычно
- Спит больше чем обычно
- Затрудненное или учащенное дыхание
- Лихорадка – Но у некоторых детей возможна низкая или нормальная температура тела
- Рвота
- Желтуха - когда кожа ребенка или белая часть глаза желтеет.
- Кончики пальцев и губы немного синеватые.

Должен ли я вызвать врача моего ребенка или медсестру? - Да. Если ваш ребенок имеет какие-либо вышеизложенные симптомы необходимо незамедлительно обратиться к вашему врачу/медсестре

Мой ребенок нуждается в обследовании? - Да. Врач или медсестра спросят о симптомах вашего ребенка, о том, как родился ваш ребенок, проведут его осмотр. Назначат анализы крови, включая анализ под названием «посев крови». Посев крови позволит определить наличие инфекции в крови.

Многим детям также могут потребоваться другие обследования, чтобы проверить наличие инфекции в других частях тела. Эти исследования следующие:

- Спинномозговая пункция - Во время этой процедуры, врач поставит тонкую иглу в нижнюю часть позвоночника вашего ребенка и возьмет небольшой образец спинномозговой жидкости. Спинномозговая жидкость является жидкостью, которая окружает мозг и спинной мозг. Образец спинномозговой жидкости будет исследоваться в лаборатории.
- Анализы мочи
- Рентген грудной клетки

Как лечится сепсис у новорожденных? - Сепсис у новорожденных лечится в больнице. Врач назначит вашему ребенку антибиотики, которые будут вводиться внутривенно через специальные трубки, которые называются внутривенные канюли/ вазоканы.